

**CASTELLANOS & CO LTDA**  
**ABOGADOS**  
Calle 94 A No. 7 A-09  
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 10-049261- -00015-0000**

Fecha: 2013-09-06 16:17:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 10

Señor

**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COM**

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Desarrollo Económico

E. S. D.

Re.: Expediente No. 10 049261

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

Solicitante: **ABBVIE, INC.**

## **RECURSO DE REPOSICION**

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, domiciliada e identificada como aparece al pie de mi firma, apoderada de la sociedad solicitante en el asunto de la referencia, atentamente acudo a su Despacho con el fin de interponer **RECURSO DE REPOSICIÓN** (art. 50 C.C.A.) para que se revoque en su totalidad la resolución No. **43120** de 25 de julio de 2013, notificada por edicto desfijado el 30 de julio de 2013.

### **1. LA RESOLUCION No. 43120**

La Superintendencia de Industria y Comercio expidió la Resolución No. 4310 por la cual se niega la patente que fue solicitada el día 27 de abril de 2010, para el invento denominado: **“FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-IH-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA”**, y radicada bajo el expediente N° **10 049261**.

### **2. FUNDAMENTO DE LA RESOLUCION No. 43120**

La Resolución 43120 establece en su artículo sexto que las reivindicaciones 1 y 2 no cumplen con el requisito de nivel inventivo; lo anterior según las siguientes consideraciones:

2.1 Según su Despacho, “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”, “con distintas propiedades físicas y mecánicas”, “que se puedan 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 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°."

2.2 Como resultado de la búsqueda de anterioridades, en la resolución 43120 se citaron dos documentos encontrados en el estado de la técnica: US2006229289, de aquí en adelante denominado D1, y el artículo "Crystalline Solids", del año 2001, de aquí en adelante denominado D2.

Según la resolución 43 120, "el documento D1 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 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.

2.2 En la resolución 43120 se afirma que "el cristal reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo...", que "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 parámetros de red del sistema cristalino monocíclico", que "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."

Su Despacho concluye que "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."

Con respecto a si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada, su despacho afirma 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)-1Hbenzimidazol- 4-carboxamida) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas.”

Continúa el análisis de nivel inventivo con la afirmación: “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  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  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)-1Hbenzimidazol-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.”

El análisis de nivel inventivo finaliza aseverándose que “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)-1Hbenzimidazol-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.”

Por último, su Despacho afirma que “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) 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.” Dicha afirmación es sustentada en dos referencias diferentes a los documentos D1 y D2.

### 3. **FUNDAMENTOS DEL RECURSO**

Presento a su Despacho las siguientes consideraciones que justifican la revocatoria de la Resolución N° 43120 de 25 de julio de 2013:

Con relación al nivel inventivo del objeto de las reivindicaciones 1 y 2 deseamos poner de presente lo siguiente:

#### **Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:**

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 el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2:

Mi representada desea poner de presente que no comparte la opinión del Señor Examinador en relación con la falta de nivel inventivo de la presente solicitud debido a que el examen no se ha realizado de acuerdo con los estándares nacionales e internacionales establecidos en la guía de Examen de solicitudes de patentes de invención y modelo de utilidad establecido por la Superintendencia de Industria y Comercio.

Efectivamente, si bien el examinador encontró un documento en el estado de la técnica que proporciona una de las características técnicas que definen la invención, es claro que la

diferencia encontrada por el mismo examinador entre la presente solicitud y el documento D1 (*"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 parámetros de red del sistema cristalino monocíclico"*) no está indicada ni revelada ni sugerida en el documento D2, ya que en este último documento no se da ninguna indicación para modificar o adaptar la solución del estado de la técnica más cercano para llegar **específicamente** a la forma cristalina 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°.

Es decir, con base en los documentos citados D1 y D2 no existe la más mínima probabilidad de que una persona medianamente versada en la materia derive de manera evidente el objeto de la reivindicación 1. El hecho que el documento D2 revele de manera **muy general** (no olvidar que es un artículo científico de carácter general, sinóptico) no puede ser tomado como una indicación o una enseñanza para detectar la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud.

Esto sería análogo a afirmar que un libro de texto de síntesis química orgánica sería suficiente indicación para sintetizar todas las moléculas aún no conocidas.

Además, 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, ni D1 ni en D2 proporcionan motivación para que la persona experta en la materia realice la Forma 1 reivindicada.

Quisiéramos llamar respetuosamente la atención sobre los argumentos esgrimidos para haber negado la patente al objeto de la presente solicitud. El señor examinador afirma que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico y que por lo tanto una persona versada en la materia se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión.

Estamos en total desacuerdo con este razonamiento porque de la existencia de un método no puede deducirse automáticamente que una persona versada en la materia se vería motivada a preparar la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud debido a que ni en D1 ni en D2 se divulga una indicación en ese sentido. La indicación tendría que ser explícita para poderla derivar de manera evidente de los documentos citados.

En este punto quisiéramos hacer una referencia al Proceso 192-IP-2005 donde el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina se refiere a los términos “obvio” y “evidente” cuando evalúa la actividad inventiva de una solicitud de patente, y se manifiesta de la siguiente manera:

*“Resulta pertinente, a los fines del artículo 4 de la Decisión 344 definir qué se entiende por “obvio” y por “evidente” a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.*

*Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo “que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad”. Mientras que lo evidente consiste en una “certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda”. De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.*

*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 sea consecuencia clara y directa de dicho estado”.*

Tomando esta referencia en cuenta es posible concluir que la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud no “salta a la vista de manera clara y directa”, porque no hay indicación, enseñanza ni sugerencia, específicas y concretas, en ninguno de los documentos citados para que una persona versada en la materia obtenga la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud, luego esta forma cristalina no es obvia.

También es posible concluir que la forma cristalina reivindicada no se encuentra delante de los ojos, ni tampoco carece de dificultad. Esto debido a que la forma cristalina 1 reclamada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones. El documento D2 enseña de forma **general** el polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos indica que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

Pero esto no es suficiente para que una persona versada en la materia pueda deducir de manera evidente, es decir claramente y sin dificultad, la forma cristalina reivindicada. Son demasiadas las variantes y las condiciones que deben cambiarse como para afirmar que cualquier persona versada en la materia puede, de manera rutinaria, llegar a producir la forma cristalina reivindicada sólo a partir de unas indicaciones generales del documento D2.

Para la obtención de estructuras cristalinas reivindicadas, las cuales están bien definidas y son perfectamente reproducibles, 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. Tal labor no la hace una persona medianamente versada en la materia.

Citamos la guía de la Superintendencia: 2.13.4 "Se supone que la persona del oficio normalmente versada en la materia tiene los conocimientos medios en el campo de la técnica específico de la invención, pero no es especializado, ejerce normalmente el oficio, tiene las competencias normales y está al corriente de los conocimientos generales comunes en la técnica (información contenida en monografías, diccionarios, libros de texto, etc.), en la **fecha de presentación o de prioridad de la solicitud**. Es quien, además, ha tenido acceso a los conocimientos del "estado de la técnica", en particular, los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, y ha tenido a su disposición los medios y capacidades normales para la experimentación de rutina."

Sin embargo, dicha persona tendría que realizar una actividad inventiva para producir la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud porque no hay ningún documento que le indique específicamente como a partir del estado de la técnica más cercano, D1, puede producir de manera evidente la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud. En el documento D2 no se indica cómo producir a partir de D1 dicha forma cristalina específica y concreta.

Como afirma el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina "*se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella*" (la invención). El documento D2 es tan sólo eso, una recopilación de conocimientos técnicos en la materia que no indican de manera **evidente** cómo producir la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud.

Por otra parte, 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-bencimidazol-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.

Por lo tanto, no tienen sustento la afirmación del señor examinador en el sentido que la presente invención no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica. En primer lugar, la decisión 486 no define el nivel inventivo desde el punto de vista de "avance técnico real" o "salto cualitativo la regla técnica" sino solamente en términos de si puede derivarse de forma evidente del estado de la técnica, en el presente memorial ya se ha demostrado que no es evidente obtener una forma cristalina de la base libre de 2 - ((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-bencimidazol-4-carboxamida.

El efecto asociado con la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud, a la cual se refiere la duda del señor examinador, es precisamente la estabilidad inherente de los materiales cristalinos y la mayor facilidad en la purificación y fabricación del ingrediente activo. La solicitante ha demostrado que obtuvo dicha forma cristalina diferente de la forma amorfa conocida de D1 y que en general las formas cristalinas tienen las cualidades ya referidas.

Según la ya citada guía de la Superintendencia de Industria y Comercio, un indicio de nivel inventivo (numeral 2.13.5.3.1) es cuando se evidencia la necesidad de más de dos documentos para examinar el nivel inventivo. En la resolución 43120, el señor examinador cita dos documentos más (Mersmann, A. "Crystallization teehnology handbook"; second edition; Marcel Dekker, Ine.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550 y Govindhan D. el al, "Springer Handbook 01 Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76,566.), con base en los cuales, en combinación con D1 y D2, cualquier persona del oficio obtendría polimorfos mediante calentamiento de un solvato que contiene dicho principio activo y controlando la velocidad de agitación. Es decir que la persona medianamente versada en la materia tendría que apoyarse en por lo menos 4 documentos del estado de la técnica para derivar de manera evidente el objeto de la presente solicitud, lo cual sería ya un indicio de nivel inventivo según la citada guía.

No obstante, ni aun combinando esos cuatro documentos se podría derivar de manera evidente el objeto de la presente solicitud porque en dichos documentos no hay una indicación clara, concisa, precisa, concreta para obtener la forma cristalina de la base libre de 2 - ((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, tal como se reivindicó en la presente solicitud.

Así entonces, es claro que a partir de los documentos citados D1y D2 no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la materia de invención acá reivindicada. Por lo tanto, la objeción formulada por falta de nivel inventivo se debe tener por superada.

3.2. Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación del artículo 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia, la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención **“FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-IH-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA”** a favor de **ABBVIE, INC.** por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

#### 4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento el presente recurso en las siguientes normas:

- Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

#### 5. PETICIÓN

Solicito a su despacho que con fundamento en los hechos y normas citadas:

1. Se revoque la resolución No. **43120** del 25 de julio de 2013 en cuanto a la negación del privilegio de patente de invención.
2. Que como consecuencia de la revocación, se otorgue el privilegio de patente a la invención titulada **“FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-IH-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA”**.

#### 6. PRUEBAS

Solicito que se tengan como tales, los documentos contenidos en el Expediente No. **10 049261** de la referencia, en el que se presentó la solicitud de privilegio de patente para

la invención titulada "FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-IH-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA" a nombre de la sociedad ABBVIE, INC.

7. **NOMBRE Y DIRECCION DEL RECURRENTE**

**ABBVIE, INC.**

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL, 60064  
Estados Unidos de América

8. **NOTIFICACIONES**

Las recibiré en la Secretaría de su Despacho y en mí oficina en la **Calle 94 A No. 7 A-09**, teléfono 7560770.

Del Señor Superintendente,



**Margarita Castellanos Abondano**  
T.P.A. No. **70819** del C. Sup. de la Judicatura.  
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén  
Calle 94 A No. 7 A-09  
Teléfono: 7560770 - 7550158

Bogotá, D.C.

**- 6 SET. 2013**

MCA/  
P1936  
MEMORIAL RECURSO REPOSICION