

PBX: (57-1) 742-0191 Tel: (57-1) 530 0936
Fax: (57-1) 530-0953
Carrera 11 # 86 - 32 Ofc. 101
Bogotá D.C., Colombia.
www.estrategiajuridica.net



Bogotá D.C., 13 de noviembre de 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-123025- -00002-0000

Fecha: 2009-11-12 12:08:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 12

Señora Jefe

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Privilegio de patente de Invención "Uso de ivabradina como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte"

Radicado **2009-123025**

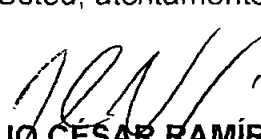
Complemento de Información

JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA, mayor de edad, domiciliado en esta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'779.990 de Bogotá, abogado en ejercicio, portador de la tarjeta profesional No. 113.206 del C. S. de la J., actuando en calidad de apoderado de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, me dirijo respetuosamente a su Despacho para aportar el siguiente documento:

Copia oficial del Certificado de Utilidad del Reporte preliminar de búsqueda de la patente de la referencia en idioma francés, con su traducción oficial al español

Se anexa lo anunciado en 11 folios.

De Usted, atentamente,


JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA

C.C. No. 79'779.990 de Bogotá D.C.

T.P. No. 113.206 del C.S. de la J.

REPÚBLICA FRANCESA



Patente de invención

Certificado de utilidad
COPIA OFICIAL

El Director general del Instituto nacional de la propiedad industrial certifica que el documento anejo es la copia certificada conforme de una solicitud de título de propiedad industrial solicitada en el Instituto.

13 OCT 2009

Hecho en París, el _____

Por el Director general del Instituto
nacional de la propiedad industrial
El Jefe del Departamento de patentes

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Planche', is written over a horizontal line.

Martine PLANCHE



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual-Libro VI

cerfa
N° 11354*05

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Para su información: INPI DIRECT 0820 210 211

Para solicitar por fax: 33 (0) 1 53 04 52 65

PETICIÓN DE CONCESIÓN

página 1/2



Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 540 W - 02 08

FECHA DE ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS **07/11/2008**

75 INPI - Paris SP34

LUGAR

N° DE REGISTRO NACIONAL **08/06225**
OTORGADO POR EL INPI

FECHA DE PRESENTACIÓN **07 NOV. 2008**
OTORGADA POR EL INPI

Sus referencias para este expediente:
(optativo) 16257-MSCT

1 NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO
A QUIEN DEBE DIRIGIRSE LA CORRESPONDENCIA

LES LABORATORIES SERVIER
Direction Brevets
12, Place de la Défense
92415 COURBEVOIE cedex
FRANCIA

Confirmación de una presentación por fax ☐ N° otorgado por el INPI al fax

2 TIPO DE SOLICITUD

Marcar una de las 4 casillas siguientes

Solicitud de patente ☒

Solicitud de certificado de utilidad ☐

Solicitud divisional ☐

*Solicitud de patente inicial
o solicitud de certificado de utilidad inicial*

N°

Fecha ____/____/____

N°

Fecha ____/____/____

Transformación de una solicitud de
patente europea *Solicitud de patente
inicial*

☐

N°

Fecha ____/____/____

3 TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)

**USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE
ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE**

**4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD
O PETICIÓN DEL BENEFICIO DE
LA FECHA DE PRESENTACIÓN DE
UNA SOLICITUD ANTERIOR
FRANCESA**

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

País u organización

Fecha ____/____/____

N°

☐ Si hay otras prioridades, marcar la casilla y utilizar el impreso "Continuación"

5 SOLICITANTE (marcar una de las dos casillas)

☒ Persona jurídica

☐ Persona física

Apellidos o denominación social

LES LABORATOIRES SERVIER

Nombre

Forma de sociedad

N° SIREN

CÓDIGO APE-NAF

Dirección

Calle

12, Place de la Défense

Código postal y ciudad

92415

COURBEVOIE cedex

País

FRANCIA

Nacionalidad

Francesa

N° de teléfono (optativo)

01 55 72 60 00

N° de fax (optativo) 01 55 72 72 13

Correo electrónico (optativo)

☒ Si hay más de un solicitante, marcar la casilla y utilizar el impreso "siguiente"

Rellenar imperativamente la 2ª página



PATENTE DE INVENCION

CERTIFICADO DE UTILIDAD

ENTREGA DE LOS DOCUMENTOS 07/11/2008

75 INPI - Paris SP34

LUGAR

Nº DE REGISTRO NACIONAL
OTORGADO POR EL INPI

08/06225

PETICIÓN DE CONCESIÓN

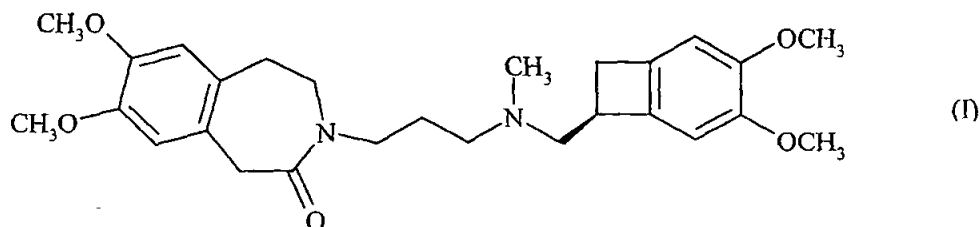
Página 2/2



DB 540 W - 02 08

6 MANDATARIO (si ha lugar)	
Apellido	GIUDICELLI
Nombre	Cathy
Agencia o Sociedad	LES LABORATOIRES SERVIER
Nacionalidad	Francesa
Nº de poder permanente y/o de vínculo contractual	
Dirección	Calle 12, Place de la Défense
	Código postal y ciudad 92415 COURVEBOIE cedex
	País FRANCIA
Nº de teléfono (optativo)	01 55 72 60 00
Nº de fax (optativo)	01 55 72 72 13
Correo electrónico (optativo)	
7 INVENTOR (ES)	
Los inventores son necesariamente personas físicas	
Los inventores son los solicitantes	☐ Si ☒ No En este caso rellenar el formulario de Designación del (de los) inventor (es)
8 INFORME DE BÚSQUEDA	
Solamente para una solicitud de patente (que comprende división y transformación)	
Establecimiento inmediato o establecimiento diferido	☐ Marcar la casilla si debe diferirse el establecimiento del informe de búsqueda (si la casilla no está marcada debe pagarse la tasa del informe de búsqueda dentro del mes de la entrega de los documentos)
9 REDUCCIÓN DEL PORCENTAJE DE LAS TASAS	
☐ Persona(s) física(s)	
☐ PME (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)	
☐ Organismo no lucrativo en el campo de la enseñanza o de la investigación. (proporcionar certificado en el plazo de un mes desde la fecha de depósito)	
10 SECUENCIAS DE NUCLEÓTIDOS Y AMINOÁCIDOS	
☐ Marque la casilla si la descripción contiene una lista de secuencias	
Se adjunta el soporte electrónico de datos	☐
Se adjunta la declaración de conformidad de la lista de secuencias en soporte de papel con el soporte electrónico de datos	☐
Si Vd. ha utilizado el impreso «Continuación» indique el número de páginas adjuntas	
11 FIRMA DEL SOLICITANTE O DEL MANDATARIO (Nombre y calidad del firmante)	VISADO DEL GOBIERNO GENERAL O DEL INPI
Cathy GIUDICELLI, Ingeniero de Patentes	E. SAROUDA

La presente invención se refiere al uso de ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona de fórmula (I) :



- 5 así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y los hidratos de dichas sales de adición, como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

La ivabradina, así como sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su hidrocloreuro, y los hidratos de dichas sales de adición, poseen
10 propiedades farmacológicas y terapéuticas muy interesantes.

Reducen de forma directa y selectiva la actividad marcapasos cardíaca, lo que les confiere propiedades cronotropas negativas (reducción de la frecuencia cardíaca), sin afectar la presión arterial, lo que permite considerarlas en el tratamiento, la prevención y la mejora del pronóstico de diferentes enfermedades cardio-vasculares ligadas a la isquemia
15 miocárdica tales como la angina de pecho, el infarto de miocardio y en la insuficiencia cardíaca crónica.

La preparación y el uso en terapéutica de la ivabradina y de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente de su hidrocloreuro, se han descrito en la patente europea EP 0 534 859.

20 La solicitante ha encontrado actualmente que la ivabradina y sus sales de adición, más particularmente su hidrocloreuro, poseían propiedades interesantes que permiten su uso como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

La angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte, o MSCT-CA (MultiSlice Computed Tomography Coronary Angiography), también denominada MDCT-CA (MultiDetector Computed Tomography Coronary Angiography), es una técnica rápida y no invasiva que permite examinar las arterias coronarias y detectar mediante imaginería una enfermedad coronaria, principalmente el estrechamiento (estenosis) o la obstrucción de las coronarias, así como evaluar la anatomía y la permeabilidad de los vasos, y caracterizar las placas ateromatosas a nivel tisular. Este método evita recurrir a la técnica clásica de angiografía mediante cateterismo cardíaco, que, por su carácter invasivo, implica riesgos.

En el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte, un producto de contraste yodado se inyecta al paciente para opacificar la luz de las coronarias. La adquisición de imágenes se hace por radiación con rayos X mediante un escáner multi-coronas (es decir multi-detectores).

Las arterias coronarias son vasos de pequeño calibre, tortuosos y en movimiento rápido, por lo tanto es difícil la generación de imágenes. Consecuentemente, se requiere una resolución elevada a la vez espacial y temporal para analizarlas correctamente. Ésta es tanto mejor cuanto más elevado es el número de coronas.

El escáner multi-coronas tiene en general de 4 a 64 detectores. Los escáners más recientes están equipados con 64 detectores, y a veces con una doble fuente de rayos X, que aumenta la capacidad de resolución temporal de la técnica.

Por otra parte, debido a los artefactos de los movimientos, la calidad de las imágenes se ve afectada por una frecuencia cardíaca elevada.

La solicitante ha encontrado actualmente que la ivabradina era capaz de bajar la frecuencia cardíaca de forma precoz. Esta propiedad permite considerar el uso de la ivabradina en los pacientes que tienen una frecuencia cardíaca elevada sometidos a una angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte para mejorar la calidad de las imágenes obtenidas. Además, podría considerarse una reducción de la irradiación por la reducción de la frecuencia cardíaca.

Así, la presente invención se refiere al uso de ivabradina, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable y de los hidratos de dichas sales, para la obtención de composiciones útiles como agentes de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

- 5 Las composiciones están en una forma conveniente para una administración por vía oral o intravenosa, preferentemente por vía intravenosa.

La posología útil varía según la frecuencia cardiaca en reposo de la persona a examinar y se escalona de 2 a 20 mg por administración.

La administración por vía intravenosa se efectúa en un bolo o por perfusión.

- 10 Por bolo, se entiende una administración rápida, de una duración preferentemente inferior a 30 segundos.

Las composiciones que convienen para una administración por vía intravenosa pueden estar en forma de disolución inyectable o de liofilizado para disolver en un disolvente antes de la administración.

- 15 La disolución inyectable es preferentemente una disolución salina.

La concentración de ivabradina base en la disolución inyectable está comprendida preferentemente entre 1 y 5 mg/ml.

El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la disolución inyectable está comprendido preferentemente entre 0,1% y 0,5% en peso.

- 20 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en el liofilizado está comprendido preferentemente entre 10% y 50% en peso.

Las composiciones que convienen para una administración por vía oral contienen, además de ivabradina, una de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o uno de los hidratos de una de dichas sales de adición, uno o varios excipientes o vehículos tales

como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes de disgregación, absorbentes, colorantes, edulcorantes.

A título de ejemplo y de manera no limitativa, se pueden citar :

- ♦ *para los diluyentes* : lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, glicerina,
- 5 ♦ *para los lubricantes* : sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio y de calcio, polietilén glicol,
- ♦ *para los aglutinantes* : silicato de aluminio y de magnesio, almidón, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y polivinilpirrolidona (PVP),
- ♦ *para los disgregantes* : agar, ácido algínico y su sal de sodio, mezclas efervescentes.

- 10 El porcentaje de principio activo de fórmula (I) en la composición para administración por vía oral está comprendido preferiblemente entre 3% y 50% en peso.

EJEMPLO 1 : Estudio clínico. Efecto de una administración i.v. del hidrocloreuro de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en el voluntario sano.

- La frecuencia cardiaca en reposo (en posición acostada) se mide a T0. Los sujetos reciben
15 un bolo i.v. de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 16 mg de ivabradina base (grupo tratado, n=8) o de placebo (grupo testigo, n=2).

La frecuencia cardiaca en reposo (en posición acostada) se mide de nuevo a T0 + 30 min.

Resultados :

- En los sujetos tratados con ivabradina, la frecuencia cardiaca es inferior a 16% respecto a
20 la frecuencia cardiaca del grupo testigo.

EJEMPLO 2 : Estudio clínico. Efecto de una administración i.v. del hidrocloreuro de ivabradina sobre la frecuencia cardiaca en el paciente sometido a una angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.

- 25 Los pacientes seleccionados para este estudio tienen una frecuencia cardiaca en reposo igual o superior a 70 bpm.

La frecuencia cardiaca en reposo del paciente se mide a T0.

Los pacientes que tienen una frecuencia cardiaca comprendida entre 70 bpm y 79 bpm reciben un bolo iv de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 10 mg de ivabradina base (grupo tratado) o de placebo (grupo testigo).

Los pacientes que tienen una frecuencia cardiaca igual o superior a 80 bpm reciben un bolo iv de una disolución de hidrocloreuro de ivabradina con una dosis de 15 mg de ivabradina base (grupo tratado) o de placebo (grupo testigo).

La frecuencia cardiaca en reposo se mide en continuo después de la inyección del bolo.

En cuanto la frecuencia cardiaca es inferior a 65 bpm, el paciente se somete a angiografía coronaria.

Se inyecta al paciente un producto de contraste. La adquisición de imágenes se hace por radiación con rayos X mediante un escáner multi-coronas que posee al menos 64 detectores.

EJEMPLO 3 : Disolución inyectable con una dosis de 10 mg/5 ml :

Fórmula de preparación para 1.000 ampollas con una dosis de 10 mg de ivabradina base:

15	Hidrocloreuro de ivabradina.....	10,78 g
	Cloruro de sodio	45 g
	Agua inyectable	5 l

Los componentes se mezclan y la disolución resultante se reparte en 1.000 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una.

20 **EJEMPLO 4 : Disolución inyectable con una dosis de 15 mg/7,5 ml :**

Fórmula de preparación para 1.000 ampollas con una dosis de 15 mg de ivabradina base:

	Hidrocloreuro de ivabradina.....	16,17 g
	Cloruro de sodio	67,5 g
	Agua inyectable	7,5 l

Los componentes se mezclan, la disolución resultante se reparte en 1.000 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una.

EJEMPLO 5 : Liofilizado para administración por vía intravenosa

Los componentes del Ejemplo 2 se mezclan, la disolución resultante se reparte en 1.000
5 ampollas con una capacidad de 10 ml cada una, que se liofilizan.

EJEMPLO 6 : Composición para administración por vía oral

Fórmula de preparación para 1.000 comprimidos con una dosis de 5 mg de ivabradina base:

	Hidrocloruro de ivabradina.....	5,39 g
10	Almidón de maíz	20 g
	Sílice coloidal anhidra	0,2 g
	Manitol	63,91 g
	Povidona (PVP)	10 g
	Estearato de magnesio	0,5 g

REIVINDICACIONES

- 1- Uso de ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, de sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o de los hidratos de dichas sales, como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.
- 2- Composición que contiene ivabradina ó 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoxibiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-il]-metil}-(metil)-amino]-propil}-7,8-dimetoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-3-benzazepin-2-ona, sus sales de adición a un ácido farmacéuticamente aceptable o los hidratos de dichas sales, en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, útil como agente de diagnóstico en el método de angiografía coronaria mediante tomografía computarizada multicorte.
- 3- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque conviene para una administración por vía intravenosa.
- 4- Composición según la reivindicación 3, en forma de disolución inyectable.
- 5- Composición según la reivindicación 2, caracterizada porque conviene para una administración por vía oral.



DEPARTAMENTO DE PATENTES

PATENTE DE INVENCION CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de la Propiedad Intelectual - Libro VI



N° 11235°02

DESIGNACION DE INVENTOR(ES) Página N° 1/1

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

(Si el solicitante no es el inventor o el único inventor)



Teléfono: 01 53 04 53 04 Telecopía: 01 42 93 59 30

Este impreso se ha de cumplimentar legiblemente con tinta negra

DB 113 W 260899

Sus referencias para este expediente (optativo)		16257-MSCT	
N° DE REGISTRO NACIONAL		08/06225	
TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximo)			
USO DE IVABRADINA COMO AGENTE DE DIAGNÓSTICO EN EL MÉTODO DE ANGIOGRAFÍA CORONARIA MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTICORTE			
EL(LOS) SOLICITANTE(S):			
LES LABORATORIES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCIA			
DESIGNA(N) COMO INVENTOR(ES): (Indicar arriba a la derecha << Página No. 1/1 >> Si hay mas de tres Inventores, utilizar un formulario idéntico y numerar cada página indicando el número total de páginas).			
Apellido		LEREBOURS-PIGEONNIERE	
Nombre		Guy	
Dirección	Calle	28, avenue de l'Europe	
	Código postal y ciudad	92300	LEVALLOIS-PERRET
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		DUBOST-BRAMA	
Nombre		Ariane	
Dirección	Calle	7, rue Valentin Haüy	
	Código postal y ciudad	75015	PARIS
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
Apellido		FLEURINCK	
Nombre		Carmen	
Dirección	Calle	Gaversesteenweg 647	
	Código postal y ciudad	9820	MERELBEKE (Bélgica)
Sociedad a la que pertenece (optativo)			
FECHA Y FIRMA(S) DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S) O DEL MANDATARIO (Nombre y cargo del firmante)			
7 noviembre 2008			
Cathy GIUDICELLI, Ingeniero de Patentes			

Conforme a las disposiciones de la Ley nº 78-17 de 6 Enero 1978 relativa a la informática, a los ficheros y a las libertades, usted se beneficia de un derecho de acceso y de rectificación para los datos que le conciernen ante la INPI. Los datos de carácter personal que está obligado a proporcionar en este formulario se utilizan exclusivamente para identificar a) titular de la solicitud y de su opcional representante.



2020

Bogotá D.C.,

Doctor(a)

SERRANO CASTILLO JUAN MANUEL

Apoderado(a) y/o Representante de

LES LABORATORIES SERVIER

REFERENCIA	Radicación No. 09 123025
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 416
	Oficio No. 11750
	Folios 1

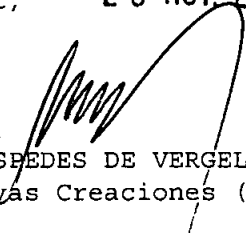
Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Siendo manifestación expresa del interesado de efectuar la publicación "inmediato", está se realizará en la próxima gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

23 NOV 2010


ALIX CARMENZA CEBEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall