



No. 06-019926- -00003-0000

Fecha: 2007-10-08 11:44:56 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 538 PETICION Folios: 2

Doctora
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
JEFE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
Ciudad

Referencia: Radicación: No. 2006-019926

Patente de Invención: Forma cristalina beta del clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen

Asunto: Solicitud Examen de Patentabilidad

Publicación: Gaceta 577, Junio 29 de 2007

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, identificado con la cédula de ciudadanía No. 79'875.670 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado No. 124.953 del C.S. de la J., en calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, por medio del presente escrito me dirijo a su Despacho a fin de solicitar dentro del término legal se lleve a cabo el examen de patentabilidad de la solicitud de la referencia, de conformidad con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones.

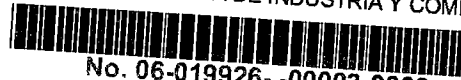
Acompaño recibo de caja número 07-82,329 que acredita el pago de las tasas correspondientes por valor de \$404.000.

De Usted, atentamente,

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
C.C. No. 79'875.670 de Bogotá D.C.
T.P. No. 124.953 del C.S. de la J.

79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019926- -00003-0000

5/10/2007 11:44:56 Dep. 2020 NUECREACION
PATENTABILIDAD Ever: 1 REGDEPOSITO
PETICION Folios: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 82,329
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350833	05/10/2007	1,616,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350834	05/10/2007	614,000.00
ALEXANDER BARRETO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47350835	05/10/2007	33,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	B5 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	404,000.00
		TOTAL :	\$ 404,000.00

CUATROCIENTOS CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 06-19926

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **577** DE

FECHA **29 DE JUNIO DE 2007** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL **27 DE SEPTIEMBRE DE 2007**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO X



⑪ Numéro de publication : **0 534 859 A1**

⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : **92402630.5**

⑳ Date de dépôt : **25.09.92**

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07D 223/16, C07D 405/12, C07D 491/056, A61K 31/55, // (C07D491/056, 317:00, 223:00), (C07D491/056, 319:00, 223:00)**

③① Priorité : **27.09.91 FR 9111894**

④③ Date de publication de la demande : **31.03.93 Bulletin 93/13**

⑧④ Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

⑦① Demandeur : **ADIR ET COMPAGNIE**
1 rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑦② Inventeur : **Pegillon, Jean-Louis**
5 Allée des Bégonias
F-78110 Le Vesinet (FR)

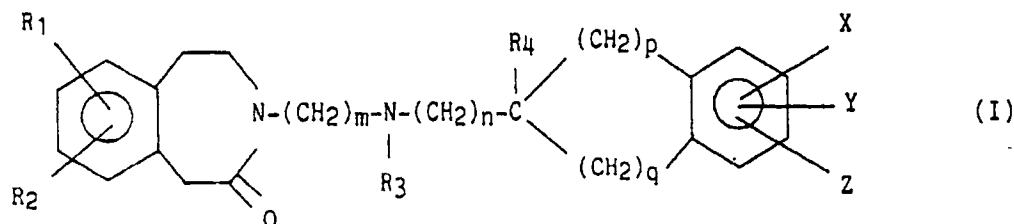
Inventeur : **Vian, Joel**
12 Avenue Sainte Marie
F-92370 Chaville (FR)
 Inventeur : **Villain, Jean-Paul**
21 rue des Vallées
F-92290 Chatenay Malabry (FR)

Inventeur : **Villeneuve, Nicole**
135 rue Danton Bat A1
F-92500 Ruell Malmaison (FR)
 Inventeur : **Janiak, Philip**
11 rue A. Antonini
F-92110 Clichy (FR)
 Inventeur : **Bidouard, Jean-Pierre**
5 Résidence Croix Blanche
F-92380 Chilly Mazarin (FR)

⑦④ Mandataire : **Reverbori, Marcelle**
Adir et Compagnie, 1, rue Carle Hébert
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

⑤④ **3-Benzazépin-zones substituées par un groupe benzocyclobutyl- ou indanyl-alkyl-amino-alkyle, utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires.**

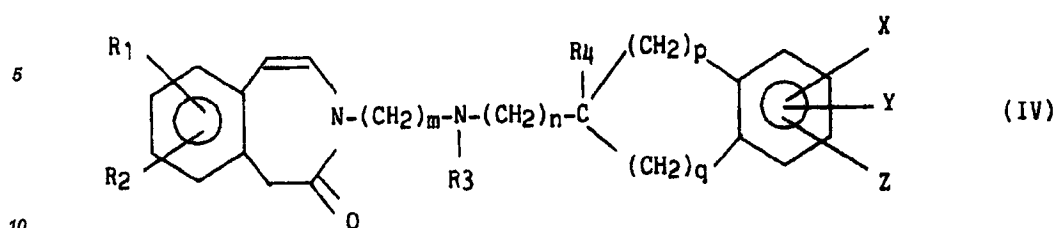
⑤⑦ Composés de formule (I) :



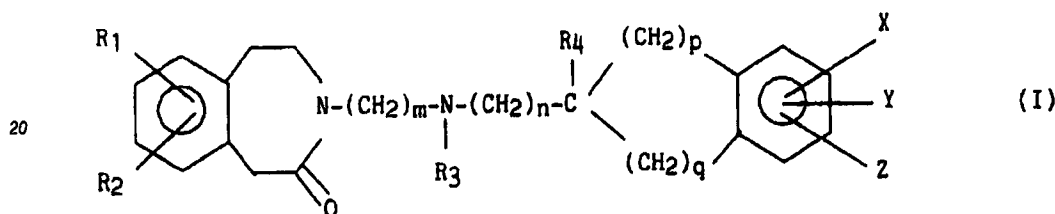
dans laquelle p et q, identiques ou différents, représentent 0,1 ou 2 à condition que la somme p + q soit égale à 1 ou 2.

Ces composés sont utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires.

pour obtenir un composé de formule (IV) :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z , m , n , p et q sont tels que définis précédemment, sous forme racémique ou optiquement active lorsqu'il existe un carbone asymétrique, composé de formule IV qui est soumis à une hydrogénation afin d'obtenir un composé de formule (I) :



25 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , Z , m , n , p et q sont tels que définis précédemment, sous forme racémique ou optiquement active lorsqu'il existe un carbone asymétrique,

lequel composé de formule (I) est, si on le désire, :

- purifié par une technique classique de cristallisation et/ou de chromatographie,
- et/ou salifié avec un acide pharmaceutiquement acceptable,

30 étant entendu que les composés de formule (I), lorsqu'ils possèdent un carbone asymétrique peuvent être préparés sous une forme optiquement active non seulement en utilisant des matières premières optiquement actives mais également à partir des composés racémiques de formule (I) correspondants, par des méthodes classiques de séparation des isomères optiques.

35 Les composés de formule (IV) sont nouveaux et font partie de l'invention au même titre que les composés de formule (I) dont ils constituent les intermédiaires de synthèse.

Les composés de formule générale (I) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, sels qui font à ce titre, partie de l'invention. Comme acides utilisables pour la formation de ces sels, on peut citer, par exemple, dans la série minérale les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique et dans la série organique, les acides acétique, propionique, maléique, fumarique, tartrique, nitrique, oxalique, benzoïque, méthanesulfonique, iséthionique, benzenesulfonique,...

40 Les propriétés pharmacologiques des produits de la présente invention révèlent leur intérêt en thérapeutique cardiovasculaire.

Les études réalisées in vivo montrent leur activité spécifique puissante et de longue durée d'action, réduisant la fréquence cardiaque et permettant de diminuer la consommation d'oxygène myocardique.

45 Les études réalisées confirment que l'activité de ces composés est directe sur le noeud sinusal et se distingue de celle des antagonistes des récepteurs Béta-adrénergiques et des inhibiteurs des canaux calciques, notamment par l'absence d'effets dépresseurs sur la conduction auriculo-ventriculaire et sur la fonction contractile cardiaque.

50 Ces propriétés permettent l'utilisation des dérivés de l'invention, comme médicaments à titre curatif ou préventif des différentes situations cliniques d'ischémie myocardique qui résultent d'un déséquilibre entre l'apport et la demande en oxygène myocardique telles que l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et les troubles du rythme associés, ainsi que dans les différentes pathologies comportant des troubles du rythme, notamment supra-ventriculaires.

55 Ces produits peuvent également réduire les complications des lésions athérosclérotiques notamment coronaires par limitation des contraintes hémodynamiques vasculaires.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou un de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

23
✓3

	3,25 ppm	; doublet	; 1H ;
	3,05 ppm	; triplet	; 2H ;
5	2,8-2,3 ppm	; doublet, multiplet et triplet	; 5H ;
	2,3 ppm	; singulet	; 3H ;
	1,75 ppm	; multiplet	; 2H.

10 **EXEMPLE 2**

(+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxybenzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one

15 En procédant comme dans l'exemple 1, mais en utilisant la forme optiquement active (+), dédoublée sous forme de sel de (d) camphosulfonate, du composé obtenu au stade A de l'exemple 1, on obtient :

STADE A : (+) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine

20 On fait réagir la (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine obtenue au stade A de l'exemple 1 avec une quantité équimolaire de l'acide (d) camphosulfonique dans l'éthanol. Après évaporation sous vide du solvant, le sel est recristallisé une première fois dans l'acétate d'éthyle puis dans l'acétonitrile jusqu'à l'obtention de l'énantiomère (+) avec une pureté optique supérieure à 99 % (évaluation par Chromatographie Liquide Haute Performance sur colonne CHIRALCEL®OD).

25 Point de fusion ((d) camphosulfonate) : 160-162 °C.
Pouvoir rotatoire (concentration : 1 % dans le DMSO).

λ nm	$[\alpha]^{20,5\text{ °C}}$
30 589	+ 32,0 °
578	+ 33,7 °
546	+ 39,7 °
35 436	+ 83,9 °
365	+195,6 °

STADE B : 7,8-diméthoxy 3-[3-(iodo)propyl] 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

40 **STADE C : (+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one.**

45 Le sel de (d) camphosulfonate du composé obtenu au stade A en solution dans l'acétate d'éthyle est préalablement basifié à l'aide d'hydroxyde de sodium, puis la phase organique est séparée, lavée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, et évaporée avant d'être mise en réaction selon le stade C de l'exemple 1.

STADE D : Dibenzoyltartrate de l'isomère (+) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

50 Point de fusion : 104-106 °C.
Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.
Pouvoir rotatoire (base, concentration : 1 % dans le CHCl₃).

55

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}$
589	+ 3,9 °
578	+ 4,4 °
546	+ 4,9 °
436	+ 8,10 °
365	énergie insuffisante

STADE E : Monochlorhydrate de l'isomère (+) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

A 0,7 g de (+) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one, on ajoute 14,9 ml d'HCl 0,1 N. On agite, filtre, concentre et recristallise dans 5 ml d'acétonitrile. On obtient 0,5 g de monochlorhydrate correspondant (rendement : 66 %).

Point de fusion (instantané) : 135-140 °C.

Pouvoir rotatoire (1 % dans le DMSO)

λ nm	$[\alpha]_{21}^{\circ}$
589	+ 7,8 °
578	+ 8,0 °
546	+ 9,0 °
436	+ 15,3 °
365	+ 27,8 °

EXEMPLE 3

(-) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxybenzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino)propyl] 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

De façon analogue à l'exemple 2, mais en utilisant la forme optiquement active (-), dédoublée sous forme de sel de (l)-camphosulfonate, du composé obtenu au stade A de l'exemple 1, on obtient :

STADE A : (-) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amine

Point de fusion ((1) camphosulfonate): 160-162 °C.

Pouvoir rotatoire (concentration : 0,85 % dans le DMSO).

λ nm	$[\alpha]_{20,5}^{\circ}$
589	- 32,2 °
578	- 34,1 °
546	- 39,9 °
436	- 84,5 °
365	- 198,1 °

STADE B : 7,8-diméthoxy 3-[3-(iodo)propyl] 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

STADE C : (-) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3-dihydro 2H 3-benzazépin 2-one

STADE D : Dibenzoyltartrate de l'isomère (-) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthyl)amino}propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

Point de fusion (dibenzoyltartrate) : 104-106 °C.

Solvant de recristallisation du sel de dibenzoyltartrate : H₂O.

Pouvoir rotatoire (concentration : 0,85 % dans le DMSO).

λ nm	[α] _{20,5 °C}
589	- 4,3 °
578	- 4,6 °
546	- 5,0 °
436	- 8,50 °
365	énergie insuffisante

STADE E : Monochlorhydrate de l'isomère (-) du 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(méthylamino}propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one.

En opérant comme dans l'exemple 2 stade E, on obtient avec un rendement de 50 % le monochlorhydrate attendu.

Point de fusion (instantané) : 135-140 °C.

Pouvoir rotatoire (1 % dans le DMSO).

λ nm	[α] _{21 °C}
589	- 6,0 °
578	- 6,2 °
546	- 7,2°
436	- 13,5 °
365	- 26,5 °

EXEMPLE 4

(R,S) 7,8-diméthoxy 3-{3-[N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl]amino} propyl} 1,3,4,5-tétrahydro 2H 3-benzazépin 2-one

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant à l'étape A₂ du stade A le chloroformiate d'éthyle par le chlorure de benzoyle, on obtient successivement :

STADE A : (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl] N-(benzyl)amine

Rendement : 90,4 %.

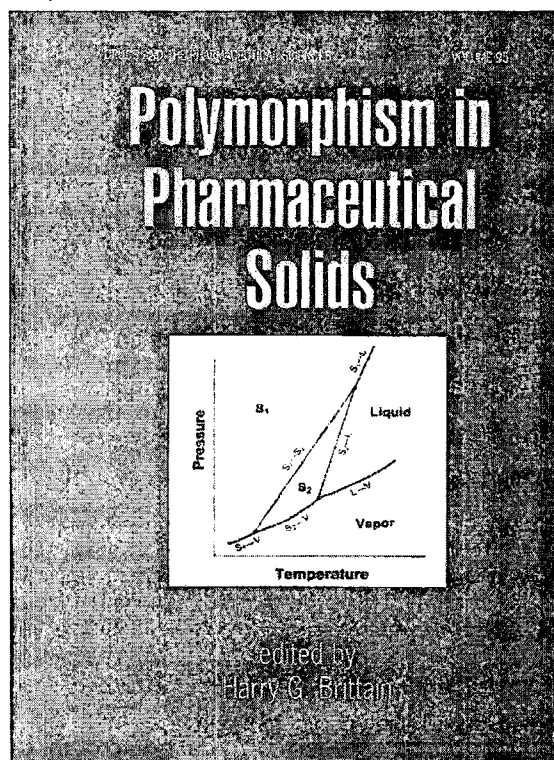
ETAPE A₁

Chlorhydrate de (R,S) N-[(4,5-diméthoxy benzocyclobut-1 yl)méthyl]amine

D2
86
86

Polymorphism in pharmaceutical solids

Escrito por H. G. Brittain



Descripción general del libro

"Presents a comprehensive examination of polymorphic behavior in pharmaceutical development-demonstrating with clear, practical examples how to navigate complicated crystal structures. Edited by the recipient of the American Association of Pharmaceutical Scientists' 1998 Research Achievement Award in Analysis and Pharmaceutical Quality."

87
47

1

Theory and Origin of Polymorphism

David J. W. Grant

*University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota*

I. INTRODUCTION	1
II. THERMODYNAMICS OF POLYMORPHS	10
III. ENANTIOTROPY AND MONOTROPY	18
IV. KINETICS OF CRYSTALLIZATION	19
V. NUCLEATION OF POLYMORPHS	25
VI. NEW OR DISAPPEARING POLYMORPHS	31
REFERENCES	

I. INTRODUCTION

Many pharmaceutical solids exhibit *polymorphism*, which is frequently defined as the ability of a substance to exist as two or more crystalline phases that have different arrangements and/or conformations of the mol-

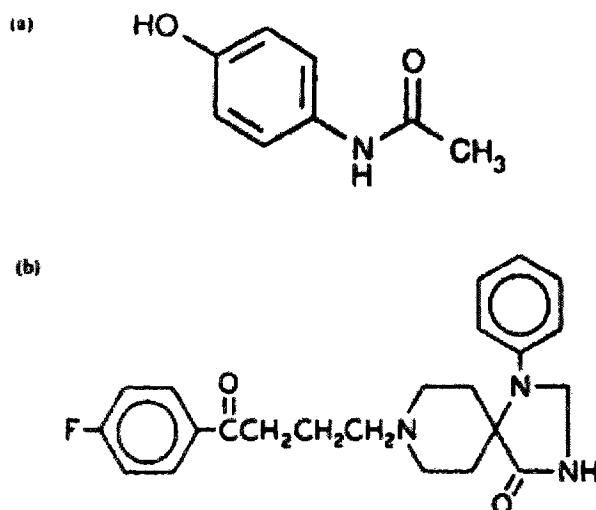


Fig. 1 Molecular structure of (a) acetaminophen and (b) spiperone.

ecules in the crystal lattice [1–3]. Thus, in the strictest sense, polymorphs are different crystalline forms of the same pure substance in which the molecules have different arrangements and/or different conformations of the molecules. As a result, the polymorphic solids have different unit cells and hence display different physical properties, including those due to packing, and various thermodynamic, spectroscopic, interfacial, and mechanical properties, as discussed below [1–3].

For example, acetaminophen (paracetamol, 4-acetamidophenol, 4-hydroxyacetanilide, shown in Fig. 1a) can exist as a monoclinic form, of space group $P2_1/n$ [4], which is thermodynamically stable under ambient conditions. The compound can also be obtained as a less stable orthorhombic form, of space group $Pbca$, and which has a higher density indicative of closer packing [5–7]. The unit cells of these two forms are compared in Fig. 2 and Table 1. The molecule of acetaminophen is rigid on account of resonance due to conjugation involving the hy-

Fig. 2 View of the unit cell contents for two polymorphs of acetaminophen: (a) orthorhombic form (b) monoclinic form [4,5,7]. (Reproduced with permission of the copyright owner, the American Crystallographic Association, Washington, DC.)

mixtures of benzene and acetone give hybrid crystals that are rod-shaped, with fine needles growing on the ends [23].

Some solvents favor the crystallization of a particular form or forms because they selectively adsorb to certain faces of some polymorphs, thereby either inhibiting their nucleation or retarding their growth to the advantage of others. Among the factors affecting the types of crystal formed are (a) the solvent composition or polarity, (b) the concentration or degree of supersaturation, (c) the temperature, including cooling rate and the cooling profile, (d) additives, (e) the presence of seeds, (f) pH, especially for salt crystallization, and (g) agitation [22].

Martínez-Ohárriz et al. [24] found that Form III of diflunisal is obtained from polar solvents, whereas Forms I and IV are obtained from nonpolar solvents. Likewise, Wu et al. [25] observed that when moricizine hydrochloride is recrystallized from relatively polar solvents (ethanol, acetone, and acetonitrile), Form I is obtained, whereas nonpolar solvents (methylene chloride or methylene chloride/ethyl acetate) yield Form II.

In determining what solvents to use for crystallization, one should be careful to select those likely to be encountered during formulation and processing. Typically these are water, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, acetone, acetonitrile, ethyl acetate, and hexane. Matsuda employed 27 organic solvents to prepare two polymorphs and six solvates of piretanide [26].

According to McCrone [27], in a poor solvent the rate of transformation of a metastable to a more stable polymorph is slower. Hence a metastable form once crystallized can be isolated and dried before it is converted to a more stable phase by solution phase mediated transformation. In some systems the metastable form is extremely unstable and may be prepared only with more extreme supercooling. This is usually performed on a very small scale with high boiling liquids so that a saturated solution at a high temperature that is suddenly cooled to room temperature will achieve a high degree of supersaturation [28].

There are many examples in the literature of the use of single solvents as crystallization screens. Slow crystallization from acetone, acetonitrile, alcohols, or mixtures of solvents yields the Form A of

90
90

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-019926
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	9564
	Folios	13

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional No aplica

Fecha de Presentación Internal. No aplica

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 109 a 198 como se radicó inicialmente

Reivindicaciones: Folios 199 a 225 como se radicó inicialmente

Prioridad: Folios: 01
28 de Febrero de 2005, Francia, 75 INPI PARIS, 26 bis SP, 0501985

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 28 de Febrero de 2005 y su correspondiente documento, corresponden con la materia solicitada de protección.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Forma cristalina beta de clorhidrato de la ivabradina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en obtener la forma cristalina beta de la sal clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

91
91
El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de obtener la forma cristalina beta de la sal clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio, el solicitante proporciona la forma cristalina beta de la sal clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y sus composiciones farmacéuticas.

IPC: C07D 223/16, A61K 31/55

4. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 5 a 6, se refieren al uso o empleo de la forma cristalina beta de la sal clorhidrato de ivabradina, las cuales no son patentables de acuerdo a los artículos mencionados de la normatividad vigente.

5. De la solicitud de Patente

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

La reivindicación 1 se encuentra caracterizada por el resultado a alcanzar y los parámetros de caracterización finales de la forma cristalina del compuesto beta de la sal clorhidrato de ivabradina.

6. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 28 de Febrero de 2005

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 28/02/2005 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

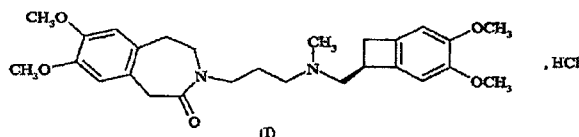
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0534 859	3-Benzazépin-zones substituées para un groupe benzocyclobutyl- ou indanyl-alkyl-amino-alkyle, utiles dans le traitement des affections cardiovasculaires	31/03/93
D2	Polymorphism in Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain, 1999	Theory and origin of Polymosrfism Generation of Polymorphs	1999

7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

1) Respecto a la solicitud en estudio:

La reivindicación 1 se refiere a la forma cristalina beta del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I):



2) Respecto al estado de la Técnica:

D1 enseña previamente la forma cristalina clorhidrato de ivabradina, en el ejemplo 2, obtenida mediante los procesos de concentración y recristalización en acetonitrilo (Ver página 7, líneas 11-16, etapa E) y en el ejemplo 3 respectivamente (Ver página 9, líneas 24-25, etapa E).(Ver página 4, líneas 37-38)

Así mismo **D1** enseña los compuestos de fórmula I, pueden ser purificados por una técnica clásica de cristalización y/o de cromatografía.

D2 divulga previamente el comportamiento de los polimorfos en el desarrollo farmacéutico y donde se define como la habilidad de una sustancia a existir en dos o más fases cristalinas que tienen diferentes arreglos y/o conformaciones de la molécula en el enrejado cristalino. (Ver página 1 y 2-D2)

También enseña **D2** que la generación de polimorfos, se utiliza el proceso de cristalización donde se emplean solventes que selectivamente adsorben a ciertas caras de muchos polimorfos, inhibiendo su nucleación o retardando su crecimiento en ventaja de otros y entre los factores que afectan los tipos de cristales formados se encuentran entre otros: la composición del solvente o su polaridad, la concentración o el grado de supersaturación, la temperatura incluyendo la velocidad de enfriamiento y el perfil de enfriamiento, aditivos, presencia de semillas; pH, especialmente para la cristalización de la sal y agitación (Ver página 193)

En **D2**, además para determinar los solventes que se van a usar para el proceso de cristalización, se deben elegir aquellos que son encontrados durante la formulación y su proceso y típicamente incluyen agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, acetona, acetonitrilo, acetato de etilo y hexano.(Ver página 193)

3) Estado de la Técnica más cercano: **D1**

D1 pues describe la forma cristalina de la sal clorhidrato de ivabradina, obtenida a partir de acetonitrilo.

La diferencia de la solicitud presentada con **D1**, es la forma β de la sal de ivabradina, la cual en **D1** no fue determinada.

D2 enseña la metodología para obtener polimorfos mediante el empleo de solventes tales como isopropanol y acetona y los factores a tener en cuenta durante el proceso. La diferencia de la solicitud con **D2**, es que no se encuentra reportado la forma cristalina β de la sal de ivabradina. **D2** hace parte del conocimiento del estado de la técnica en polimorfismo.

Es evidente para el experto en la materia que con los documentos **D1** y **D2** se obtendría, la forma cristalina β de la sal de ivabradina, cambiando el solvente previamente descrito en **D1** como acetonitrilo por agua e isopropanol de acuerdo con **D2** y realizando su caracterización por las técnicas conocidas como difracción X sobre polvo, derivándose de forma obvia y sin necesidad de utilizar habilidad inventiva.

93
93

No se evidencia un efecto sorprendente ni un aporte a la tecnología anterior, al obtener la forma cristalina β del clorhidrato de ivabradina, compuesto ya conocido previamente (D1) al emplear solventes como agua e isopropanol con técnicas de concentración y enfriamiento durante el proceso de cristalización, de acuerdo con la metodología del estado de la técnica ya divulgada para la obtención de polimorfos. Es claro para el experto en la materia que una gran proporción de compuestos poseen polimorfos, siendo ésta una característica intrínseca de la molécula, sin poseer por lo tanto la solicitud presentad de altura inventiva

El Problema Técnico Objetivo fundamental el cual es “**obtener la forma cristalina beta de la sal clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y sus composiciones farmacéuticas**”, sería fácilmente resuelto por el experto en la materia con las anterioridades encontradas, pues es evidente que con el documento **D1 y D2** se obtendría la respectiva forma cristalina beta de la solicitud presentada, empleando otro tipo de solventes en el proceso de purificación del compuesto previamente divulgado, por lo tanto la solicitud carece de nivel inventivo.

De manera tal que la forma cristalina β de la sal clorhidrato de ivabradina de la solicitud presentada, su procedimiento de obtención y sus composiciones farmacéuticas carecen de nivel inventivo.

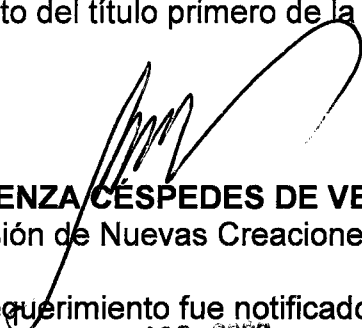
8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0534 859	1-4	Nivel Inventivo
D2	Polymorphism in Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain, 1999	1-4	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 02632	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---

verific
12-11-09

94

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO
Apoderado

ASUNTO	Radicación	06-019926
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	01

9565

Como resultado del examen de búsqueda de anterioridades y con fundamento en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. SOLICITUD DE SUMINISTRO DE INFORMACIÓN

Como consecuencia de la búsqueda de anterioridades de materia relacionada con la de la presente invención, se determinó que existen en el estado de la técnica los siguientes documentos, que eventualmente afectarían los requisitos de patentabilidad de esta solicitud:

- “Ivabradine hydrochloride antianginal HCN (LF current) blocker”, 2003, *Drugs of the future*, Barcelona, ES, páginas 652-658

Siendo que las publicaciones referenciadas hacen parte del resultado del examen de búsqueda realizado para la solicitud WO equivalente a esta solicitud colombiana aquí estudiada, y no siendo viable la consecución de dichos artículos por este despacho, se requiere que el solicitante, en virtud de lo establecido en el artículo 46 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, proporcione las publicaciones completas, con lo que podrá realizarse un análisis absoluto de la patentabilidad de la invención correspondiente a la presente solicitud.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto (5), del título primero de la circular única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 20 AGO. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 02632	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---

VENCE 20-11-05