

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15537

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/ 06-019930

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el
numeral 34 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 49908 del 30 de septiembre de 2009, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "FORMA CRISTALINA GAMMA DEL CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que la misma no cumplió con el requisito de nivel inventivo por tratarse de un compuesto sugerido por el arte previo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 30 de octubre de 2009, con el N° 06 019930 00010-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, el doctor Julio César Ramírez Piña, en su calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, interpuso recurso de reposición contra la citada Resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

El recurrente manifiesta que la anterioridad D1 no revela la forma cristalina y del clorhidrato de Ivabradina y tampoco revela proceso alguno que permita a la persona medianamente versada en la materia preparar la forma cristalina de la presente invención.

Adicionalmente, afirma que los documentos D2 y D3 exponen generalidades acerca del polimorfismo y resaltan la importancia del mismo, sin embargo no revelan método alguno que permita a la persona medianamente versada en la materia obtener el compuesto aquí reclamado.

El apoderado hace énfasis en que el polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas, porque, por ejemplo, la sacarosa se cristaliza en un sólo sistema cristalino. Agrega que no existe método alguno que permita predecir los polimorfos de un compuesto sólido con certeza considerable y que la búsqueda de polimorfos es en gran medida un ejercicio empírico. Asimismo, manifiesta que el (los) reticulado(s) específico(s) y el número de reticulados de un polimorfo no son predecibles. Incluso, si fuera posible predecir la existencia de polimorfos, no existe en el estado del arte la técnica, la enseñanza o sugerencia general que permita identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo específico antes de identificarlo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15537

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/ 06-019930

Por otra parte, el recurrente sostiene que:

"A fin de obtener una forma polimórfica es preciso decidir lo que sigue:

- *El solvente, a partir de un rango de posibles solventes escogidos de:*
 - *Solventes polares,*
 - *Solventes no polares,*
 - *Solventes hidrofílicos y*
 - *Solventes hidrofóbicos.*
- *La temperatura, a partir de diversas temperaturas;*
- *El enfriamiento rápido de las soluciones;*
- *La adición opcional de un segundo solvente;*
- *La agitación vigorosa;*
- *El calentamiento;*
- *La sublimación;*
- *La variación extremadamente rápida del pH.*

No basta saber que la cristalización es posible, puesto que incluso en tal caso es necesario decidir sobre las condiciones que deben emplearse, a partir de todas las condiciones descritas supra".

Ahora bien, respecto a la fotoestabilidad de la forma cristalina el apoderado indica que ha reproducido el proceso del documento EP0 534 859 y *"ha comparado la fotoestabilidad del compuesto obtenido de la forma descrita con la fotoestabilidad de la forma cristalina y de la presente invención"*, obteniendo los siguientes resultados:

Compuesto	Ensayo del principio activo (%)	
	Antes del Suntest	Después del Suntest
Forma cristalina y del clorhidrato de Ivabradina	99,9	99,5
Compuesto de EP 0 534 859	99,4	88,4

Por último, señala que los anteriores resultados demuestran la superioridad de la forma cristalina y del clorhidrato de Ivabradina de la presente invención, en función de estabilidad a la luz.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a analizar el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos:

En relación con el argumento según el cual la anterioridad D1 (EP0534859) no revela la forma cristalina y del clorhidrato de Ivabradina, este Despacho aclara que

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15537

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/ 06-019930

la anterioridad D1 divulga no sólo la estructura del compuesto Ivabradina sino también su procedimiento de fabricación por vía sintética, la posibilidad de que forme la sal clorhidrato y las formas farmacéuticas que la contienen. De igual manera, el documento D1 revela las formas cristalinas del compuesto Ivabradina, las cuales se obtienen luego de efectuar el proceso de recrystalización con acetonitrilo. Teniendo en cuenta lo anterior, el técnico de nivel medio versado en la materia sí se encontraba en capacidad de derivar la situación fisicoquímica especial del compuesto Ivabradina cuando se somete a un proceso de cristalización y recrystalización con diferentes solventes y, por ende, su capacidad de formar diferentes polimorfos cuando se encuentra en estado sólido, con base en las enseñanzas que revela la anterioridad D1 (Fls. 78 a 80).

En cuanto a que las anterioridades D2 y D3 exponen consideraciones generales acerca del polimorfismo, pero no revelan un método que permita a una persona medianamente versada en la materia preparar la forma cristalina aquí reclamada, es importante resaltar que la objeción formulada por esta Oficina frente a la patentabilidad de las estructuras polimórficas del clorhidrato de Ivabradina se efectuó con base en las enseñanzas que, en conjunto, revela D1 en combinación con D2, o D1 en combinación con D3. Así las cosas, la evaluación individual de las enseñanzas que revelan cada una de las publicaciones D2 o D3 resulta equivocada, comoquiera que la solicitante no efectuó el análisis correspondiente teniendo en cuenta también las enseñanzas reveladas en la publicación D1.

Asimismo, si bien los documentos D2 o D3 enseñan los fundamentos técnicos que debe tener en cuenta la persona medianamente versada en la materia cuando analiza las propiedades fisicoquímicas de una sustancia en particular, dichas enseñanzas resultan de vital importancia cuando se analiza el caso concreto del compuesto Clorhidrato de Ivabradina, frente al cual ya se tenía conocimiento de su capacidad para permanecer en diferentes ordenamientos cristalinos, por efecto del proceso de cristalización/recrystalización, con base en las enseñanzas que divulga la publicación D1.

Frente a que el polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas, resulta pertinente precisar que, si bien es cierto el comportamiento polimórfico no es atribuible a todas las sustancias, en el caso concreto del compuesto clorhidrato de Ivabradina existía la expectativa razonable de obtener diferentes empaquetamientos de la estructura durante los procesos de cristalización, con base en las enseñanzas que divulga el documento D1, en el que se indicó, en el ejemplo 2, que durante el proceso de recrystalización con una mezcla de solventes como el dibenzoiltartrato con agua era posible obtener una forma cristalina del compuesto. Así las cosas, el argumento del recurrente no resulta aplicable al caso de los estados polimórficos del compuesto objeto de protección, en razón a que el estado del arte ya había previsto su capacidad para permanecer en diferentes ordenamientos cristalinos en el estado sólido.

Página 3 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15537

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/ 06-019930

Por otra parte, el recurrente asevera que aún no existe algún método para predecir los polimorfos de un compuesto sólido con certeza considerable. Al respecto, se aclara que es diferente buscar las propiedades del ordenamiento cristalino a diseñar las propiedades e inducir las a generación mediante el establecimiento de un diseño tridimensional para que se configuren los cristales.

Si bien se puede establecer ciertas condiciones fisicoquímicas en cuanto al proceso, como en el caso particular del clorhidrato de Ivabradina, con el fin de buscar las diferentes formas en las que se puede ordenar, con ellas lo que se consigue es develar propiedades que son inherentes a la naturaleza de las moléculas sin lograr inducir su generación por el establecimiento de un diseño cristalográfico particular como si fuera una síntesis química. La capacidad inventiva para ordenar las moléculas con un ordenamiento específico encuentra su límite precisamente en el hecho de que el polimorfismo es una propiedad intrínseca sobre la cual el investigador no tiene control absoluto, razón por la cual resulta equivocado señalar que el producto del establecimiento de las condiciones fisicoquímicas deriva de un control absoluto sobre el ordenamiento.

En adición a lo anterior, se advierte que es bien sabido por la persona normalmente versada en la materia que el investigador en química de cristales, si bien es capaz de develar un estado polimórfico de un compuesto en particular, al hacerlo no actúa en calidad de creador y predictor del diseño arquitectónico del cristal, porque aun cuando la molécula clorhidrato de Ivabradina sea capaz de modificar su hábito cristalino, en respuesta a un proceso de cristalización o recristalización y con base en sus propiedades de estado sólido y su naturaleza física y química, su comportamiento cristalino no es objeto de inducción por propósito particular del investigador a menos que la naturaleza de la molécula lo permita.

En consecuencia, la identificación de una propiedad intrínseca de la materia, como es el caso del polimorfismo y el develamiento de un ordenamiento en particular, no es producto de una actividad inventiva, máxime si se tiene en cuenta que en el estado del arte se había señalado con anticipación la capacidad del compuesto Ivabradina para permanecer en diferentes ordenamientos en el estado sólido.

Respecto a que *"no basta saber que la cristalización es posible, puesto que incluso en tal caso es necesario decidir sobre las condiciones que deben emplearse, a partir de todas las condiciones descritas supra"*, este Despacho sostiene que si bien la solicitud corresponde a la forma cristalina "gamma" del clorhidrato de Ivabradina y a un procedimiento para su preparación basado en las operaciones de mezcla disolución y enfriamiento hasta alcanzar la cristalización

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15537

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/ 06-019930

completa del compuesto, ello no quiere decir que sea producto de una verdadera actividad inventiva, como quiera que el estado del arte divulgado con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud previó la posibilidad de que el compuesto Ivabradina presentara ordenamientos cristalinos como consecuencia de un proceso de cristalización/recristalización.

Así las cosas, el preformulador farmacéutico conocía los aspectos relevantes asociados a la formulación del agente activo, toda vez que el documento D1 señalaba la posibilidad de que el compuesto Ivabradina presentara comportamiento polimórfico y, como consecuencia de ello, divulgara algunas formas cristalinas. Sumado a este hecho, si se tiene en cuenta que los documentos básicos para el estudio de sistemas de entrega farmacéuticos contemplan el estudio y valoración de las propiedades fisicoquímicas intrínsecas de los compuestos como es el caso del polimorfismo, en las anterioridades D2 o D3 es posible inferir razonablemente que el develamiento de un nuevo ordenamiento en el estado sólido atribuido al compuesto activo Ivabradina forma parte de la aplicación de medios técnicos conocidos y es el resultado de la materialización de propiedades intrínsecas de la materia en los que el investigador no interviene en calidad de creador del diseño arquitectónico del cristal. Si bien puede decidir sobre el establecimiento de un conjunto de condiciones fisicoquímicas, no es cierto que pueda predeterminar la estructura cristalina que desea obtener. Adicionalmente, la persona normalmente versada en la materia estaría en capacidad de derivar los elementos característicos del proceso reclamado con la expectativa razonable de que fueran adaptables para su producción a escala industrial.

En cuanto a la fotoestabilidad de la molécula clorhidrato de Ivabradina en su forma polimórfica gamma, esta Oficina aclara que durante el trámite administrativo se indicó que entre las diferentes formas polimórficas atribuidas a una misma sustancia existen diferentes propiedades fisicoquímicas, por lo que era de esperarse que uno de los polimorfos de Ivabradina presentara mayor estabilidad que otro, en razón a que el objeto de la etapa de preformulación precisamente estriba en la necesidad de hallar la materia prima con mejor comportamiento y propiedades asociadas, para el caso del sistema de entrega elegido, tal y como se establece en cualquiera de las anterioridades D2 o D3.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: CONFIRMAR la decisión contenida en la Resolución N° 49908 del 30 de septiembre de 2009, por medio de la cual se denegó la patente de invención a la creación denominada "FORMA CRISTALINA GAMMA DEL

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15537

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/ 06-019930

CLORHIDRATO DE LA IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LAS CONTIENEN".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente Resolución al doctor Julio Cesar Ramírez Piña, en su calidad de apoderado de la sociedad LES LABORATOIRES SERVIER, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno, por lo cual queda agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D. C., el 20 Mar 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctor
JULIO CESAR RAMÍREZ PIÑA
Carrera 11 N° 86 – 32 Oficina 101
Bogotá D. C.

Elaboró: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓