

Bogotá, D.C., 14 de agosto de 2009

Doctora
Alix Carmenza Céspedes de Vergel
Jefe División de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019930- -00006-0000

Fecha: 2009-08-14 16:03:15 Dep: 2020 NUEVOCREACIONES
Tra: 2 PATENTES Lve: 1 REGDLOPOSITO
Act: 444 RESPUESTA RLOUL Folios: 4

Referencia: Radicación No. **06 019 930**

Patente: Forma Cristalina Gamma del Clorhidrato de la Ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Contestación de requerimiento

Trámite: 002

Evento: 001

Actuación: 430

JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, identificado con la cédula de ciudadanía n° 79'875.670 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado n° 124953 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 para dar respuesta al oficio n° 5500 notificado por anotación en lista del 14 de mayo de 2009, mediante el cual fui notificado de que la patente de la referencia no cumple con alguno de los requisitos para su concesión establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones, en virtud de lo cual manifiesto y solicito lo siguiente:

I. Respecto de las Reivindicaciones 5 y 6

Se desistirá de las reivindicaciones 5 y 6 de la solicitud en trámite, conforme obra en el formulario de modificaciones y correcciones que se radicó conjuntamente con el presente memorial.

96 7
98

II. Respecto de las Reivindicaciones 1 a 4

Solicito que se tengan en cuenta las siguientes manifestaciones:

D1 no revela la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina y tampoco revela proceso alguno que permita a un individuo capacitado en la técnica preparar la forma cristalina y de la invención.

Ambos documentos, el D2 y el D3 exponen consideraciones generales acerca del polimorfismo y resaltan la importancia de los polimorfos pero no revelan método alguno que permita a un individuo capacitado en la técnica preparar la forma cristalina y de la invención.

El polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas. Por ejemplo, la sacarosa se cristaliza en un solo sistema cristalino.

Aún no existe ningún método de predecir los polimorfos de un compuesto sólido con certeza considerable. La búsqueda de polimorfos es en gran medida un ejercicio empírico.

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.

97 B
97 A

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, enseñanza o sugerencia general que permita identificar y apreciar las propiedades y las características de un polimorfo específico antes de identificarlo.

Además, el solicitante ha reproducido el proceso de EP 0 534 859 y ha comparado la fotoestabilidad del compuesto obtenido de la forma descrita con la fotoestabilidad de la forma cristalina y de la presente invención. Los resultados son los siguientes:

Estabilidad a la luz
(Suntest, 12 horas)

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

Los resultados anteriores demuestran la superioridad de la forma cristalina y del clorhidrato de ivabradina de la presente invención, en función de estabilidad a la luz.

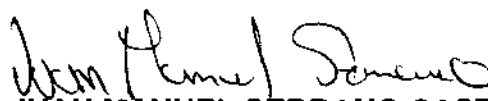
Dicha superioridad no podría esperarse de la técnica anterior, ni del estado de arte actual.

Por consiguiente, el objeto de las reivindicaciones 1 a 4 es inventivo, supera a la técnica anterior y no se encuentra en el estado de la técnica.

Agradezco de antemano tener en cuenta el documento la modificación de las reivindicaciones y las consideraciones aquí expuestas respecto a las reivindicaciones 1 a 4, y en virtud de ello se conceda la patente de la referencia.

Recibo notificaciones en la carrera 11 No. 86 – 32 (Oficina 101) de Bogotá, D.C.

De Usted,


JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO

cc n° 79'875.670 de Bogotá

tp n° 124953 del C. S. de la J.

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

Radicación No. 06 19930

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/55

Concepto Técnico No. 3125

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☒

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

No. Sol. Internacional

Fecha de Presentación Interna.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45⁸ de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 27 - 32

1.2. Reivindicaciones: Folios 34 – 36, el solicitante desiste de las reivindicaciones 5-6 del folio 36, tal como lo expresa en su respuesta (ver folio 95)

1.3. Rta Solicitante: Folios 95- 98

1.4. Prioridad: Presentada en Francia el 28.02.05, bajo el número 0501989

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: "Forma cristalina Gamma del clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que las contienen"

Según las reivindicaciones 1-4 se refiere a la forma cristalina Gamma del clorhidrato de ivabradina, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que lo contienen

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas cristalinas de

100

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma Gamma de ivabradina.

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/55

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 28.02.05, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0534859	"3-benzazepinonas sustituidas por un grupo benzociclobutil o indanil-alquil-amino-alquilo útiles en el tratamiento de afecciones cardiovasculares"	31.03.03
D2		"Remington Farmacia"	31.12.95
D3		"Farmacotécnia Teórica y Práctica"	31.12.80

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

4.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

- La publicación EP 0534859 se relaciona con el compuesto ivabradina, su método de síntesis, su sal clorhidrato, formas farmacéuticas que la contienen y formas cristalinas obtenidas a partir de recristalización en acetonitrilo.
- Los libros de texto D2 y D3 enseñan el fenómeno del polimorfismo en los compuestos de origen farmacéutico y la importancia de determinarlo para llegar a materias primas aceptables para su formulación a nivel industrial.

Teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, el cual es proporcionar la forma Gamma de ivabradina, es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D1, en donde se enseñan formas cristalinas de ivabradina, y combinarlas con D2 o D3 para llegar a la forma polimórfica que se reivindica con la expectativa de que fueran adaptables a su producción a escala industrial.

Por todo lo anterior, se podría afectar el nivel inventivo de la presente solicitud.

5. Conclusión:

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

N°	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0534859	1-4	Nivel Inventivo
D2	"Remington Farmacia"	1-4	Nivel Inventivo
D3	"Farmacotécnica Teórica y Práctica"	1-4	Nivel inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El señor solicitante en su respuesta dice que D1 no revela la forma Gamma del clorhidrato de ivabradina, ni su método de preparación, de igual manera expresa que el polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas, cita el ejemplo de la sacarosa.

En respuesta a los argumentos del solicitante, se le aclara que D1 ya revela que la ivabradina formaba polimorfos mediante su cristalización en acetonitrilo, por lo tanto era obvio buscar más polimorfos para lograr una materia prima adecuada en producción industrial, tal como expresan los libros de texto D2 y D3. Finalmente, al contrario de lo afirmado por el solicitante D2 y D3 enseñan que el polimorfismo es una propiedad ampliamente difundida en moléculas de interés farmacéutico.

- El solicitante asegura que para obtener una forma polimórfica es preciso decidir el solvente, la temperatura, un segundo solvente, condiciones físicas, así como la imposibilidad de predecir un polimorfo antes de su identificación

Se le aclara al solicitante que, si bien el procedimiento de aislamiento e identificación de un polimorfo puede ser largo y dispendioso, eso no es indicativo de una actividad inventiva, ya que el estado de la técnica ya enseñaba que existían polimorfos de ivabradina (D1) y es obligación del preformulador aislarlos e identificarlos para lograr una materia prima adecuada, debido a las diferencias físico-químicas que existen entre los diferentes polimorfos de una misma sustancia (D2). En conclusión el polimorfo reivindicado es obvio a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica.

- El solicitante afirma que el polimorfo reivindicado presenta mayor estabilidad a la luz que lo conocido en D1 y que, por lo tanto es inesperado

Se le aclara al solicitante que D2 y D3 enseñan que entre diferentes polimorfos de una misma sustancia existen diferentes propiedades físico-químicas, por lo tanto era de esperar que un polimorfo de ivabradina fuera más estable que otro, ya que precisamente ese es el objeto de la preformulación: encontrar la mejor materia prima posible aislando e identificando los diferentes polimorfos de una sustancia farmacéutica que presenta este fenómeno, y como D1 ya enseñaba que la ivabradina presentaba polimorfismo al cristalizarse con acetonitrilo, era obvio encontrar

los diferentes polimorfos de dicha sustancia con el fin de encontrar la más adecuada para formulaciones a nivel industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones 1-4 (folios 34-36) de la presente solicitud.

CONCEPTO TECNICO No. 3125	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---