

Bogotá, D.C., 15 de septiembre de 2010

102

1

Señor
Superintendente de Industria y Comercio
Superintendencia de Industria y Comercio
Ciudad.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-101549- -00009-0000

Fecha: 2010-09-15 13:52:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 412 REPOSRESRECU Folios: 7

Referencia: Radicación No. **06 101 549**

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

Recurso de Reposición.

JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA, identificado con la cédula de ciudadanía n° 79'779.990 de Bogotá, portador de la tarjeta profesional de abogado n° 113206 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 manifestarle que presento **RECURSO DE REPOSICIÓN** contra la Resolución 42795 del 18 de agosto de 2010, mediante la cual se negó la patente de invención de la referencia y en concordancia con ello solicito lo siguiente:

I. PETICIONES

Respetuosamente solicito que se revoque la Resolución 42795 del 18 de agosto de 2010 y, en consecuencia:

1. Solicito que se revoque el artículo primero de la resolución en mención, y
2. Solicito que sea concedido el privilegio de la patente de invención Forma Cristalina δ del Clorhidrato de la Ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que las contienen.

Para que las anteriores solicitudes me sean satisfechas pido que se tengan en cuenta los siguientes fundamentos de hecho y de derecho.



103

7
163

II. HECHOS

1. Mi representada solicitó la patente Forma Cristalina δ del Clorhidrato de la Ivabradina, su procedimiento de preparación, y las composiciones farmacéuticas que las contienen

2. **El Objeto de la invención** de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4 se refiere a la forma cristalina d 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 ivabradina de alta pureza que se puedan producir a escala industrial.

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

3. **Determinación del Estado de la Técnica.** Según la Superintendencia de Industria y Comercio la fecha para determinar el estado de la técnica es el 28 de febrero de 2005, que corresponde a la fecha de prioridad invocada respecto de la solicitud FR 0501990. La fecha de prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 100 y 101 del expediente en estudio.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad y relacionados con la materia de solicitud en estudio:

No.	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	2003-03-31
D2	libro	Remington Farmacia	1995-12-31
D3	libro	Farmacotécnica Teórica y Práctica	1980-12-31

4. **Nivel inventivo.** Según la Superintendencia de Industria y Comercio (as) reivindicaciones presentadas por el solicitante carecen de nivel inventivo, por las razones que se exponen a continuación:

B
104

104

- i. D1 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.
- ii. Por su parte, 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.
- iii. Ahora bien, teniendo en cuenta el objeto de la solicitud, cual es proporcionar la forma d de ivabradina, es claro que el objeto reivindicado es una derivación del estado de la técnica, ya que una persona medianamente versada en la materia estaría en capacidad de tomar lo divulgado en D1, que enseña formas cristalinas de ivabradina, y combinarlo 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.

5. La posición de mi mandante en torno a las Reivindicaciones 1 a 4

D1 no revela la forma cristalina δ del clorhidrato de ivabradina y tampoco revela proceso alguno que permita a un individuo capacitado en la técnica preparar la forma cristalina δ de la invención. (1)

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 δ de la invención. (2)

El polimorfismo no es una propiedad inherente a todas las moléculas. Por ejemplo, la sacarosa se cristaliza en un solo sistema cristalino. (3)

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. (4)

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.

- A
105
15
- 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. (S)

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. (4)

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 δ 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 $\gamma\delta$ del clorhidrato de ivabradina	99,9	100,0
Compuesto de EP 0 534 859	99,4	88,4

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

106 100

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.

III. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Los argumentos de la Superintendencia de Industria y Comercio para denegarle a mi mandante el privilegio de la patente de invención son los siguientes:

- i. Frente a estos argumentos es preciso aclarar 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 D2 y D3.
- ii. El solicitante también manifiesta que "D2 y D3 exponen consideraciones generales a cerca 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 δ de la invención." (Folio 97, párrafo 4).
- iii. No obstante lo anterior, contrario a lo afirmado por el solicitante D2 y D3 enseñan que el polimorfismo es una propiedad ampliamente difundida en moléculas de interés farmacéutico.
- iv. Por otro lado, 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. (Folio 97, párrafos 7 y ss.)
- v. Al respecto se aclara, 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 enseñaba que existían polimorfos de ivabradina (D1), siendo 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.

- 16
107 10x
- vi. Finalmente, el solicitante sostiene que el polimorfo reivindicado presenta mayor estabilidad a la luz que lo conocido en D1 y que por lo tanto, es inesperado. (Folio 98)
 - vii. Sobre el particular, es preciso señalar que D2 y D3 enseñan que entre diferentes polimorfos de una misma sustancia existen diferentes propiedades físico- químicas, por lo tanto era de esperarse 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.

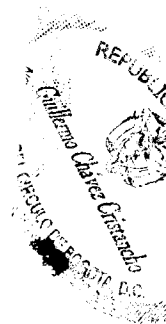
La resolución que ahora se impugna debe revocarse. Discrepamos totalmente de tal argumentación. Incluso si D1 revela un proceso de preparación de hidrocloreto de ivabradina en el que el paso final es la recristalización en acetonitrilo, D1 no revela parámetros de difracción con rayos X que caractericen a la forma cristalina posiblemente obtenida. (1)

D1 no revela ningún proceso que permita a quien sea experimentado en la técnica preparar la forma cristalina δ de la invención. D1 no revela siquiera que la obtención de otras formas cristalinas de hidrocloreto de ivabradina sean posibles, en contra de lo que afirma el examinador. (1)

Ambos documentos (D2 y D3) proporcionan consideraciones generales acerca del polimorfismo y resaltan la importancia del polimorfismo, mas no revelan método alguno que permita a quien sea experimentado en la técnica preparar una forma cristalina. (2)

Tras leer los documentos D1 a D3, el individuo experimentado en la técnica aprende un proceso de preparación de hidrocloreto de ivabradina y que las poliformas son importantes en el campo de la farmacéutica. No obstante, nada contenido en dichos documentos da al individuo experimentado en la técnica indicaciones sobre cómo preparar un compuesto de forma cristalina precisa. Incluso si la labor actual del químico consiste en encontrar condiciones aceptables para preparar un compuesto, ello no puede considerarse una labor que no implica una actividad inventiva. (6)

Puesto que aparentemente el examinador reconoce la novedad de la forma cristalina δ del hidrocloreto de ivabradina y, por consiguiente, de su proceso de



preparación, la enunciación y argumentación esbozada en los hechos de este escrito, en el sentido de que la forma cristalina δ de la invención es inesperadamente superior a la forma cristalina de la técnica anterior en cuanto a estabilidad a la luz demuestra claramente el carácter inventivo de las reivindicaciones 1 a 4.

En virtud de lo anterior, agradezco de antemano tener en cuenta las consideraciones aquí expuestas respecto a las reivindicaciones 1 a 4, y en virtud de ello se conceda el privilegio de la patente de invención de la referencia.

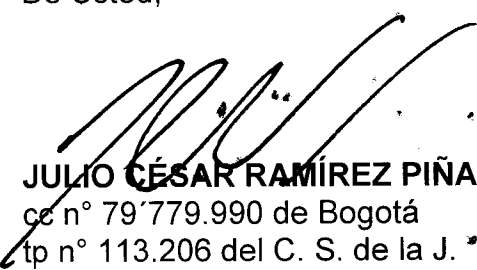
PERSONERÍA

Ruego a su Despacho que se sirva reconocermelo como apoderado de la solicitante en los términos del mandato radicado el pasado 22 de octubre.

NOTIFICACIONES

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

De Usted,


JULIO CÉSAR RAMÍREZ PIÑA

cc n° 79'779.990 de Bogotá

tp n° 113.206 del C. S. de la J.