

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66381

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 38 del artículo 3º del Decreto 1687 de 2010 y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 9 de octubre de 2006, con el No. 06101550, por el doctor Juan Manuel Serrano Castillo, en su calidad de apoderado de Les Laboratoires Servier, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "FORMA CRISTALINA DELTA D DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN", contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, en cuanto a los requisitos que debe reunir la solicitud y cumplidas las exigencias legales establecidas en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto de la solicitud.

TERCERO: Que mediante escrito radicado en esta Entidad el 28 de marzo de 2008, con el No. 06-101550-00005, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la doctora Eliana Isaura Moreno Bohorquez, en su calidad de apoderada de la sociedad Gynopharm S.A., presentó oposición fundamentada, la cual cumplió los requisitos formales previstos por la normativa andina (Fls. 79 a 129).

CUARTO: Que mediante oficio No. 5444 del 24 de abril de 2008 se corrió traslado del documento de oposición a la solicitante para su conocimiento, por el término de 60 días. Mediante escrito radicado el 24 de julio de 2008 la solicitante dio respuesta a la oposición referenciada en el considerando precedente (Fls. 132 a 147).

QUINTO: Que mediante escrito radicado el 22 de octubre de 2009, el doctor Julio César Ramírez Piña, presentó sustitución de poder otorgada a su favor por el doctor Juan Manuel Serrano Castillo, la cual se encontró que reúne los requisitos legales.

SEXTO: Que realizado el examen de patentabilidad se encontró que la invención no es patentable. En consecuencia, con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio No. 6856, notificado el 27 de mayo de 2010, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud en cuanto a la carencia de claridad y divulgación de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486, respecto a la ausencia de nivel inventivo y sobre la imposibilidad de proteger por patente las

66381

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 6 6 3 8 1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

reivindicaciones referidas al uso de la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina.

SÉPTIMO: Que la solicitante mediante escrito radicado el 26 de agosto de 2010, dio respuesta al Oficio No. 6856. En su escrito presentó argumentos a favor de las objeciones trasladadas. Adicionalmente, desistió de las reivindicaciones 5 y 6 relativas al uso de la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina.

OCTAVO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se otorgarán patentes "(...) *para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.*"

NOVENO: Que las reivindicaciones 1 a 4, contenidas en los folios 36 a 38, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

9.1. Objeto de la invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina de fórmula (I), su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que la contienen.

De acuerdo con la descripción, la ivabradina, sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable y, más particularmente, su clorhidrato tienen propiedades bradicardizantes que hacen que estos compuestos sean útiles en el tratamiento o la prevención de diferentes situaciones clínicas de isquemia miocárdica, como la angina de pecho, el infarto de miocardio y las alteraciones del ritmo asociadas, diferentes patologías que comprenden alteraciones del ritmo, en particular las supra-ventriculares y la insuficiencia cardíaca.

Es primordial obtener este compuesto con excelente pureza y sintetizarlo según un procedimiento fácilmente trasladable a escala industrial, bajo una forma que permitiera una filtración y secado rápidos. Por último, esta forma debería ser perfectamente reproducible, fácilmente formulada y lo suficientemente estable como para permitir su almacenamiento prolongado, sin necesidad de condiciones particulares de temperatura, de luz o de porcentaje de oxígeno.

La reivindicación 1, reclama una forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina de fórmula (I), caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo (Fl. 36).

Las reivindicaciones 2 y 3 se refieren al procedimiento de preparación de la forma

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66381
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina según la reivindicación 1 (Fl. 37).

Y la reivindicación 4 consiste en una composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables (Fls. 37 y 38).

El problema técnico planteado es la necesidad de una forma cristalina de la sal clorhidrato de ivabradina, con características interesantes de estabilidad y de procesabilidad.

Para solucionar dicho problema, la solicitud estudiada proporciona la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina.

9.2. Oposición presentada

9.2.1 Argumentos de la opositora

La apoderada de la sociedad opositora Gynopharm S.A. manifiesta que el objeto de la presente solicitud carece de novedad, por cuanto el documento ES 2067314, publicado el 16 de marzo de 1995, tiene por objeto (benzo-cicloalquil)-alquilaminas, su procedimiento de preparación y las composiciones farmacéuticas que los contienen, revelando en su descripción compuestos y en los ejemplos 1 a 3, formas cristalinas de (R,S)-7,8-dimetoxi-3-{3-[N-(4,5-dimetoxi-1-benzo-ciclobutil)-metil]-N-(metil)-amino}-propil}1,3,4,5-tetrahidro-2H-3-benzacepin-2-ona. De esa manera, los ejemplos encontrados en dicho documento también divulgan formas cristalinas del clorhidrato de ivabradina (I) reclamado en la solicitud.

9.2.2 Respuesta de la solicitante a la oposición

En respuesta a la oposición, la solicitante expone que *"D1 en ninguna parte menciona la preparación y el aislamiento de la forma δ d del hidrocloreto de ivabradine, ni divulga los parámetros de difracción de rayos X"* (Fl. 136).

9.2.3 Consideraciones sobre la oposición

Analizados los argumentos tanto de la opositora como de la solicitante, se encontró que el documento ES 2067314 (citado por la opositora) efectivamente divulga el clorhidrato de ivabradina y sus formas cristalinas. Sin embargo, no menciona la forma δ d del clorhidrato de ivabradina. Por lo tanto, si bien dicho documento no desvirtúa la novedad de la presente solicitud, sí afecta su nivel inventivo. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66381
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

En consecuencia, el documento citado por la parte opositora fue tenido en cuenta para la realización del examen de patentabilidad (Fls. 97 a 119).

9.3. Determinación del estado de la técnica

9.3.1. Fecha determinante para el análisis comparativo

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 11 de octubre de 2005, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada respecto de la solicitud FR 0510354.

La fecha de la prioridad fue tomada en cuenta para el estudio de patentabilidad, según obra a folios 186 y 188 del expediente en estudio.

9.3.2. Documento del estado de la técnica

Tomando el documento presentado por la opositora y consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se tienen los siguientes documentos, anteriores a la fecha de prioridad invocada y relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	ES 2067314	3-benzacepin-zonas sustituidas por un grupo benzociclobutilo o indanil-alquil-amino-alquilo, útiles en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares	1995-03-16
D2	Libro ¹	Remington Farmacia	1995

9.4. Nivel inventivo

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486 “[s]e considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

El estado de la técnica, al tenor de lo dispuesto en el artículo 16 de la misma Decisión,

¹ A.R. GENNARO. “Remington Farmacia”. 19 ed. Ed. Médica Panamericana”. 1995. Pp. 230-235, 245, 226-2234.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66381,
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

comprende *"todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha dicho sobre este requisito, lo siguiente:

"Como segundo requisito, adicional al de la novedad, se exige que la invención tenga nivel inventivo, esto es, que implique un salto cualitativo en relación con la técnica existente. Este requerimiento es desarrollado por el artículo 4 de la Decisión 344 que presupone el requisito de nivel inventivo al establecer que la invención goza de dicho nivel al no derivar de manera evidente del estado de la técnica, ni resultar obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Este requisito ofrece al examinador la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio y normalmente versada en la materia técnica correspondiente".²

Visto lo anterior, se advierte que la solicitud estudiada no cumple con el requisito de nivel inventivo, tal como se expone a continuación:

Como ya se dijo, la presente solicitud reclama una forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina de fórmula (I), caracterizada por el diagrama de difracción X sobre polvo (Fl. 36), así como su procedimiento de preparación y una composición farmacéutica que contiene como principio activo la forma cristalina δ d del clorhidrato de ivabradina en combinación con uno o varios vehículos inertes, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables.

Por su parte, D1 se refiere a 3-benzacepin-zonas sustituidas por un grupo benzociclobutilo o indanil-alquil-amino-alquilo, útiles en el tratamiento de las afecciones cardiovasculares. Entre estos compuestos se encuentra la ivabradina y sus sales farmacéuticamente aceptables, entre ellas las de clorhidrato y, por lo tanto, el clorhidrato de ivabradina. Adicionalmente, los ejemplos de la anterioridad enseñan la obtención de distintas formas cristalinas del clorhidrato de ivabradina, empleando, para ello, solventes a una temperatura dada y tiempo de cristalización (Fls. 97 a 119).

De otro lado, la "Farmacia de Remington" o D2, divulga principios básicos de cristales y de polimorfismo, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 6 6 3 8 1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

aislados, entre ellas los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO). También, explica que una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X, para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Así mismo, que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X, útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas en la industria farmacéutica, para identificar y clasificar formas polimorfas y solvatadas de fármacos (Fls. 149 a 157).

De igual modo, indica que la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación y que en los últimos años los estudios de rayos X se han acoplado con enfoques gráficos y cuantitativos computarizados de la relación estructura-actividad en un diseño de fármacos asistido por computador (Fls. 149 a 151, pág. 230 a 235).

Por lo tanto, dado que la molécula clorhidrato de ivabradina ya era conocida y que, tras hacer los ensayos usuales, se encontró que la forma δ del clorhidrato de ivabradina tenía unas propiedades de estabilidad y pureza aceptables para su posterior formulación, así como mejores características para su procesabilidad, se puede concluir que en la solicitud no se evidencian las ventajas de esta forma cristalina sobre otras formas cristalinas de ivabradina.

También es ampliamente conocido por un técnico medianamente versado en el arte, que para que un compuesto o una sal pueda emplearse como fármaco, es necesario que sea estable tanto termodinámicamente como higroscópicamente, de lo contrario no debe emplearse a la hora de hacer una formulación para administración a los pacientes. Así pues, será indispensable realizar una serie de ensayos de preformulación para poder encontrar las formas cristalinas más estables de los compuestos y así incorporarlos en una forma farmacéutica deseada: tabletas, grageas, cápsulas, jarabes, soluciones, inyectables, etc.

En los estudios de preformulación de cualquier fármaco, siempre se evalúa la solubilidad y estabilidad (tanto higroscópica como termodinámica) de dicho principio activo; cuando un fármaco no tiene una velocidad de disolución ni una estabilidad adecuadas, va a haber problemas de biodisponibilidad, por lo cual, es necesario realizar estudios de preformulación que minimicen estos inconvenientes. Las formas más usuales para mejorar condiciones de solubilidad y estabilidad de los fármacos, es obteniendo sus sales (en donde los agentes formadores de sal son seleccionados de forma empírica por un químico farmacéutico) o sus cristales (en donde los solventes empleados se seleccionan también en forma empírica).

De acuerdo con D2 (Fl. 153, pág. 2227), la tarea inicial del preformulador consiste en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. NO 6 6 3 8 1
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina, una vez que ello es demostrado, se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes, siendo una de éstas la difracción de polvo con rayos X.

Cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina, es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. El disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal (Fl. 154, pág. 2229). En cuanto a la formación de sales y selección de los agentes formadores de sal, se tienen en cuenta: la estabilidad química y física, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad (Fl. 156, pág. 2233).

Adicionalmente, es ampliamente conocido que la cristalización de un polimorfo específico empieza por la formación de un núcleo que será el que determina la forma del subsecuente crecimiento cristalino (Fls. 149 a 157); teóricamente, en una solución supersaturada, se encuentran los núcleos de todos los posibles polimorfos de la sustancia, entonces la cristalización se dará por procesos competitivos. De acuerdo con lo anterior, en condiciones de supersaturación, la primera forma en cristalizar es la termodinámicamente menos estable (la más soluble); esta forma subsecuentemente se disuelve y se transforma en una más estable y el ciclo continúa hasta que solamente permanezca el polimorfo termodinámicamente más estable (menos soluble).

La implicación práctica de lo anterior es la posibilidad teórica de aislar todos los diferentes polimorfos de un compuesto a diferentes niveles de saturación de una solución, claro está, teniendo el control sobre el proceso de cristalización. Siendo que la supersaturación es un factor definitivo en la cristalización polimórfica; igualmente, el solvente puede jugar un factor determinante, que no es de naturaleza termodinámica sino cinética.

Es decir, para obtener una forma cristalina se parte de un núcleo que generalmente es el compuesto amorfo o una forma cristalina anterior o un núcleo de la forma cristalina a obtener, se utiliza un solvente (de acuerdo con lo que se requiera) y un rango de temperatura que puede ser cercano a la temperatura ambiente o a temperaturas superiores a los 30 o 40°C.

De esta manea queda claro, que tanto el procedimiento como el producto reclamados en la presente solicitud resultan obvios para un técnico medianamente versado en la materia, puesto que eso es lo que se hace en la práctica normal de investigación de cristales. 

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 6 6 3 8 1,
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

Así las cosas, el problema técnico objetivo que trata de solucionar esta solicitud, consistente en la necesidad de una forma cristalina de la sal clorhidrato de ivabradina con características interesantes de estabilidad y de procesabilidad, ya había sido resuelto previamente, mediante las formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina y técnicas de cristalización encontradas en el estado del arte.

De otra parte, dado que las reivindicaciones 1 a 4 no contienen una característica que les conceda un efecto inesperado o especial a la ivabradina y su sal clorhidrato reclamadas que pueda considerarse como un aporte a la técnica, también son obvias para el técnico medio.

Además, puesto que D1 y D2 divulgaban previamente formas cristalinas de clorhidrato de ivabradina y las técnicas de obtención e identificación de cristales (Fls. 149 a 157), es evidente que un técnico de nivel medio, motivado por tales sugerencias lograría el objeto de esta solicitud, forma cristalina 8d del clorhidrato de ivabradina, pues para dicho técnico sería obvio combinar estos dos documentos.

Finalmente, no se demuestra un efecto sorprendente o mejorado del procedimiento que se reivindica en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

En consecuencia, dado que D1 y D2 en conjunto divulgan información suficiente para que un técnico medianamente versado obtenga a partir de ellos la materia reclamada, la presente solicitud no puede acceder al privilegio solicitado, toda vez que al tenor del artículo 18 de la Decisión 486 carece de nivel inventivo.

9.5. Respuesta a los argumentos de la solicitante.

Con relación a los argumentos de la solicitante, allegados con motivo de la notificación de fondo, se determina que:

La solicitante manifiesta que las condiciones halladas *"para preparar la forma cristalina de la presente invención no fueron sugeridas por ES 2067314, que no revela la forma cristalina 8d del hidrocloreto de ivabradina ni sugiere que sea posible obtenerla ni la forma en que el individuo capacitado en la técnica puede proceder a fin de obtenerla"* (Fl. 168).

No obstante dicha afirmación, se observa que el procedimiento reivindicado, caracterizado porque *"se calienta acetonitrilo o una mezcla de acetonitrilo y agua, se añade el clorhidrato de ivabradina, se deja enfriar la solución obtenida a temperatura ambiente y se deja a esta temperatura hasta cristalización completa, a continuación se deshidratan los cristales obtenidos... la solución del clorhidrato de ivabradina se*

 JLC

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 6 6 3 8 1

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

siembra durante la etapa de enfriamiento", no contiene elementos diferentes a los conocidos por un técnico medianamente versado en la materia ni etapas inventivas respecto del procedimiento de obtención de cristales, toda vez que el método reclamado se trata de etapas habituales con solventes normalmente empleados y temperatura comúnmente usada.

Respecto a lo anterior, D2 señala que para obtener una forma cristalina se parte de un núcleo, que generalmente es el compuesto amorfo o una forma cristalina anterior o un núcleo de la forma cristalina a obtener, se utiliza un solvente de acuerdo con lo que se requiera y un rango de temperatura, que a veces puede ser cercano a la temperatura ambiente, igual a lo reclamado en la solicitud.

Adicionalmente, el documento ES 2067314 también divulga procedimientos de obtención de cristales de sales de ivabradina, empleando solventes adecuados y a temperaturas dadas para ello.

Ahora, si bien estos documentos no revelan la forma cristalina δ d de clorhidrato de ivabradina, sí indican la forma de obtenerla, toda vez que la obtención de formas cristalinas hace parte de un procedimiento normalmente empleado por técnicos de nivel medio. Por ello, a pesar que esta solicitud no se objetó por novedad, carece de nivel inventivo.

Es decir, a la luz de D1, D2 y los conocimientos de un técnico medianamente versado en la materia, la formación de cristales δ d de clorhidrato de ivabradina es una posibilidad evidente frente al problema técnico planteado. Lo anterior, porque no hay evidencia de una mejora en la eficacia del compuesto ivabradina, lo cual representaría una ventaja inesperada con respecto al arte anterior.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentada, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMA CRISTALINA DELTA D DE CLORHIDRATO DE IVABRADINA, SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LA CONTIENEN".



REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No. 66381
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. No. 06 - 101550

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Julio César Ramírez Piña, en su calidad de apoderado de Les Laboratoires Servier, y a la doctora Eliana Isaura Moreno Bohorquez, en su calidad de apoderada de la sociedad Gynopharm S.A., o a quienes hagan sus veces, entregándoles copia de la misma y advirtiéndoles que contra ella procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **29 NOV. 2010**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSÉ MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

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

Doctora
ELIANA ISAURA MORENO BOHORQUEZ
Carrera 13 N° 119 – 95, Oficina 104
Bogotá D.C.

202068