

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Solicitud de patente N.º NC2022/0007600
Solicitud de patente titulada: "COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE IVABRADINA DE LIBERACIÓN PROLONGADA"
Solicitante: ABBOTT HEALTHCARE PVT. LTD.
Nuestro Re: P2022/000039

RESPUESTA A ACCIÓN OFICIAL N.º 6841 NOTIFICADA POR CORREO ELECTRÓNICO CERTIFICADO DE FECHA 8 DE MAYO DE 2025

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del periodo de previsto en el Artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a. Ese Despacho informa que Debido a lo anterior, esta oficina establece que el objeto de las reivindicaciones 15, 16, 17 y 20 no es patentable, de conformidad con el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000 de la Comisión de la Comunidad Andina.

b. En respuesta a las observaciones del Despacho, informo que las reivindicaciones objetadas se retiran del trámite. Por lo tanto, la objeción se tiene por superada.

2. a. Ese Despacho informa que las Reivindicaciones 1, 2, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 19 carecen de claridad porque incluyen los términos: "aproximadamente" y "alrededor". Asimismo, informa que las reivindicaciones 1, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 y 14 definen un resultado a alcanzar.

b. En respuesta a esta observación, los términos "aproximadamente" y "alrededor" se han eliminado de las Reivindicaciones.

Así entonces, con la modificación de la Reivindicación 1, la composición sólida de liberación prolongada se define ahora por sus características técnicas, estructurales y funcionales esenciales, específicamente por la composición y proporción de sus ingredientes.

En cuanto a las observaciones expuestas por resultados a alcanzar, respetuosamente informo al Despacho que las Reivindicaciones 7 a 14, que se refieren a los valores de concentración plasmática en diversos intervalos de tiempo tras la administración, no se consideran "resultados" independientes,

sino que sirven para caracterizar con más detalle el perfil farmacocinético y las ventajas técnicas específicas de la composición definida concretamente en la Reivindicación 1. Debe notarse que estas Reivindicaciones dependientes proporcionan características técnicas y limitaciones adicionales que se derivan de la composición específica descrita en la Reivindicación 1, en lugar de simplemente reivindicar todos los medios presentes o futuros para lograr un perfil de concentración plasmática; esto es, las Reivindicaciones dependientes están debidamente limitadas por las características técnicas estructurales establecidas por la Reivindicación independiente. Las reivindicaciones complementan la reivindicación principal, estructuralmente limitada, y especifican los efectos técnicos ventajosos de la invención, proporcionando un alcance más restringido y claramente definido sin ampliar indebidamente el alcance de la invención.

En vista de las anteriores aclaraciones, las actuales Reivindicaciones cumplen las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486, y respetuosamente se solicita al Examinador el retiro de las objeciones relativas a la claridad y concisión de las Reivindicaciones.

3. a. El Examinador afirma que la Reivindicación 1 carece de novedad a la luz del documento D1 (WO/2010/128525).

b. Respetuosamente discrepo de las observaciones del Despacho, y presento las siguientes aclaraciones que evidencian las claras diferencias existentes entre la presente Reivindicación 1 y el documento D1, que la hace novedosa frente al mismo.

En primer lugar, la presente invención proporciona una composición sólida alternativa de liberación prolongada que comprende ivabradina o N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéuticamente equivalente, un polímero seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad del 35 % al 65 % en peso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La ivabradina alcanza una concentración plasmática máxima entre 3 y 8 horas después de su administración a un sujeto en ayunas, o entre 4 y 10 horas después de su administración a un sujeto en ayunas.

El problema técnico objetivo resuelto por los presentes inventores es proporcionar una composición sólida de liberación prolongada de ivabradina que proporcione una liberación prolongada del fármaco y mantenga la concentración sanguínea del fármaco en la ventana terapéutica durante, preferiblemente, al menos 24 horas, evitando así las complicaciones de una disolución rápida. Además, la composición sólida de ivabradina de la presente invención alcanza una concentración plasmática máxima entre 3 y 8 horas después de su administración a un sujeto en ayunas, o entre 4 y 10 horas después de su administración a un sujeto en ayunas (véanse las Tablas A, párrafo [0096], página 35, y la Tabla D, párrafo [00100], página 38, y la Fig. 1A-1B de la presente solicitud).

Por su parte, el documento D1 (WO2010128525A2) describe una formulación de liberación sostenida de ivabradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, que utiliza ivabradina como base o sal, polímeros retardantes de liberación seleccionados del grupo que comprende éteres de celulosa en una cantidad del 30 % al 90 % en peso, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, como refiere el señor Examinador en el Oficio Técnico. Sin embargo, esta es una **divulgación general que no afecta la novedad de una definición particular**, tal como composición que comprenda exactamente todos y cada uno de los componentes y proporciones reclamados por mi representada. Al respecto, como está bien establecido en la práctica global de patentes, al considerar la novedad de una invención, una divulgación específica afecta la novedad de una reivindicación genérica que abarca esa divulgación específica; no obstante, una divulgación genérica no afecta la novedad de una divulgación específica. Lo anterior, es establecido por ese Despacho en la Guía para el Examen de Solicitudes de Patente y Modelo de Utilidad, en cual menciona que:

"Un elemento particular del estado de la técnica anula la novedad de una expresión general que se reivindica. Por ejemplo, la divulgación del 'cobre' en el estado de la técnica anula la novedad de una invención del concepto general 'metal'.

Pero la divulgación de una expresión general del estado de la técnica no anula la novedad de un elemento particular que se reivindica."¹(Énfasis añadido)

*"Ahora bien, si el estado de la técnica revela un compuesto específico que, según su estructura, está incluido dentro de la fórmula Markush reivindicada, tal compuesto no es nuevo. Y, dado que "lo particular del estado de la técnica anula la novedad de lo general que se reivindica", se considerará que todo el conjunto de compuestos de la fórmula Markush reivindicada no es nuevo"*² (Énfasis añadido)

Como tal, la divulgación de D1 con respecto a las posibles composiciones es genérica, y no hay ninguna divulgación específica en D1 que destruya la novedad para la materia actualmente reivindicada.

Debe notarse que la divulgación de D1 es tan amplia, que incluso abarca formulaciones con otros principios activos; específicamente, D1 informa que la formulación de liberación prolongada de ivabradina puede prepararse utilizando **otros fármacos**, entre ellos antihipertensivos, antianginosos y antihiperlipidémicos, junto con el clorhidrato de ivabradina, utilizado para el

¹ Guía para el Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Numeral 5.6.5, página 135

² Ibidem, Página 161

tratamiento de enfermedades cardiovasculares, como se divulga en la Página 9, líneas 8-17 del documento D1. Además, según una de las realizaciones preferidas del documento D1, la formulación oral de comprimidos utiliza ivabradina o una sal **junto con ácidos metacrílicos y sus derivados**, como se divulga en la Página 8, líneas 10-13 del documento D1.

Ahora bien, a partir de la divulgación de D1 no se desprende ninguna divulgación específica que anticipe todos y cada uno de los elementos técnicos definidos en la presente Reivindicación 1. Aún divulgaciones particulares como la que presenta el Ejemplo 6 de D1, no logran anticipar **todos y cada uno** de los elementos tal y como se reclaman en la presente invención. En particular, el mencionado Ejemplo 6 describe una formulación con clorhidrato de ivabradina (5,39%), HPMC K4M (40%), fosfato dicálcico (52,6%), en donde los comprimidos se formularon mediante granulación en seco, es decir, granulación por impacto. Los gránulos se lubricaron con talco (1%), estearato de magnesio (1%) y auxiliares lubricantes que comprenden talco (1%) y estearato de magnesio (1%), y finalmente se comprimieron para formar comprimidos.

A diferencia de la divulgación de D1, la presente invención divulga una composición sólida de liberación prolongada que comprende ivabradina o N-desmetil ivabradina, o una sal farmacéuticamente aceptable, como principios activos, y un polímero seleccionado entre hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad del 35 % al 65 % en peso, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables, tal y como se limita en la presente Reivindicación 1. Debe notarse también que con la formulación de la presente invención la ivabradina alcanza una concentración plasmática máxima entre 3 y 8 horas después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas, o entre 4 y 10 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado de alimentación.

Por lo tanto, el objeto de la Reivindicación 1 modificada es novedoso con respecto a D1 en cuanto a la incorporación de: (a) el principio activo, que es ivabradina o N-desmetil ivabradina o sales farmacéuticamente aceptables, y (b) el polímero hidroxipropilmetilcelulosa, en una cantidad del 35 % al 65 % (c) donde la ivabradina alcanza una concentración plasmática máxima entre 3 y 8 horas después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas. En ayunas o entre 4 y 10 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado de alimentación, lo cual no se divulga ni se enseña en D1.

En vista de la anterior aclaración, solicito respetuosamente reconocer la novedad de las Reivindicaciones modificadas 1a 13 con respecto a D1.

4. En vista de la novedad de las Reivindicaciones 1 a 13, tal y como se modifican en esta oportunidad, es pertinente exponer cómo las mismas también cumplen el requisito de nivel inventivo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486.

Antes de establecer la actividad inventiva de las Reivindicaciones modificadas frente al arte previo citado, el solicitante expone los desafíos técnicos asociados con la preparación de una composición sólida de liberación prolongada de ivabradina. En particular, la ivabradina es un fármaco altamente soluble (>10 mg/ml; pH 2-7,5), por lo que se disuelve rápidamente en el tracto gastrointestinal y se absorbe rápidamente en el torrente sanguíneo, lo que provoca una reducción abrupta de la frecuencia cardíaca. Como resultado, el paciente experimenta síntomas relacionados con la bradicardia, como mareos, fatiga o hipotensión. Además, se ha observado que, en condiciones fisiológicas, cuando la ivabradina se administra en forma de comprimido, se libera rápidamente, alcanzando un nivel plasmático máximo en aproximadamente una hora en ayunas.

Debido a estos desafíos técnicos, es muy difícil para un científico de formulación desarrollar una composición sólida de liberación prolongada de ivabradina que exhiba una liberación prolongada del fármaco y mantenga la concentración del fármaco en sangre en la ventana terapéutica durante al menos 24 horas, evitando así las complicaciones de una disolución rápida.

Ante este desafío, los inventores de la presente invención han desarrollado una nueva composición sólida de liberación prolongada que comprende ivabradina o N-metil ivabradina como ingredientes activos, un polímero seleccionado de hidroxipropil metil celulosa, en una cantidad de 35% a 65% en peso junto con vehículos farmacéuticamente aceptables, que no sólo proporcionan una liberación prolongada del fármaco, sino que también mantienen la concentración del fármaco en sangre en la ventana terapéutica durante al menos 24 horas evitando así las complicaciones de una disolución rápida.

D1 divulga una forma convencional de preparación de la composición que no sugiere la composición reivindicada. Sin embargo, la formulación de D1 libera no más del 30 % del fármaco en las dos primeras horas, **no más del 70% en 8 horas** ni menos del 80% en 24 horas. Dado que D1 no identifica los problemas asociados con la ivabradina, un experto en la materia, basándose en las enseñanzas de D1, prepararía únicamente composiciones de liberación sostenida y no consideraría modificar la divulgación de D1 para preparar la composición tal y como se reivindica en la presente invención.

Por lo tanto, la característica inventiva de la presente invención reside en la preparación de una composición sólida de liberación prolongada que utiliza el ingrediente activo ivabradina o N-metil ivabradina o una sal farmacéuticamente equivalente, un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, en una cantidad del 35 % al 65 % en peso, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables. La concentración plasmática máxima de ivabradina se alcanza entre 3 y 8 horas después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas, o entre 4 y 10 horas después de la administración de la composición a un sujeto en ayunas. Así, el nivel plasmático de ivabradina aumentó tras la administración de las formulaciones de liberación prolongada preparadas según la presente divulgación durante un periodo de entre tres y diez horas, y posteriormente comenzó a descender de forma prolongada y

prácticamente lineal desde el nivel plasmático máximo durante el resto del periodo de veinticuatro horas, manteniendo al menos un nivel terapéutico umbral del fármaco durante todo el periodo de veinticuatro horas, a diferencia de los comprimidos convencionales de liberación inmediata, que alcanzan los niveles plasmáticos máximos en sangre entre 0,5 y 2,5 horas. Así, la formulación de la presente invención es sencilla y económica y tiene la ventaja de mantener la concentración del fármaco en sangre en ventana terapéutica durante al menos 24 horas, evitando así las complicaciones de una disolución rápida.

Además, el documento D1 describe una lista de otros fármacos, entre ellos antihipertensivos, antianginosos y antihiperlipidémicos (página 9, líneas 8-17), junto con la ivabradina, para su uso en combinación con otros fármacos en la preparación de formulaciones de liberación prolongada. Una de las realizaciones preferidas, e incluso el ejemplo del documento D1, describe que la formulación oral de comprimidos utiliza ivabradina o su sal junto con ácidos metacrílicos y sus derivados (página 8, líneas 10-13, ejemplos 31-32 del documento D1). Por lo tanto, el documento D1 se centra principalmente en formulaciones de liberación prolongada de combinaciones de fármacos, donde la ivabradina es uno de los fármacos que se pueden utilizar, pero no describe específicamente la composición sólida de liberación prolongada que contiene ivabradina o N-metil ivabradina, como se reclama en la Reivindicación 1 modificada de la presente solicitud.

Aunque D1 divulga una composición de liberación sostenida que contiene ivabradina como ingrediente activo usando polímeros retardantes de liberación específicamente seleccionados del grupo que comprende éteres de celulosa en una cantidad de aproximadamente 30% a 90% en peso, en ninguna parte divulga la preparación de una composición sólida de liberación prolongada que contiene ivabradina o N-metil ivabradina como ingredientes activos junto con un polímero seleccionado de hidroxipropil metil celulosa en una cantidad de 35% a 65% en peso junto con vehículos farmacéuticamente aceptables en donde la ivabradina tiene una concentración plasmática máxima entre 3 horas y 8 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado de ayuno o entre 4 horas y 10 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado de alimentación como se divulga en la presente solicitud. Además, el solicitante observó que la liberación del fármaco en una composición sólida de liberación prolongada está regida por la proporción específica de polímero, lo que claramente significa que el aumento en el contenido de polímero está asociado con la disminución en la velocidad de liberación del fármaco, por lo tanto, **la proporción de peso óptima de ivabradina o N-metil ivabradina junto con la proporción específica de polímero** es necesaria para la liberación eficaz del fármaco y las propiedades fisicoquímicas de la formulación sólida de liberación prolongada (página 17, Ejemplo 1; Tabla 1).

La proporción específica de ivabradina o N-metil ivabradina junto con la proporción específica de polímero que reclama mí representada tiene por lo tanto un efecto sorprendente en cuanto al perfil de liberación del principio activo, de modo que la presente invención cumple los criterios establecidos por

ese Despacho, a través de la Guía para el Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, para reconocer el nivel inventivo de una invención de selección, a saber:

"Una selección se considera inventiva sólo cuando los elementos seleccionados tienen una ventaja imprevista"

*"Contrario a los casos anteriores, **la selección se considera no obvia y por tanto inventiva**, cuando:*

*(La invención consiste en la selección de ciertos compuestos químicos o composiciones (incluyendo combinaciones) a partir de un amplio campo, donde estos compuestos o composiciones tienen ventajas inesperadas"*³

Adicionalmente, es importante hacer énfasis en que D1 menciona muy superficialmente que se realiza el recubrimiento opcional de la tableta **sin más detalles sobre el material de recubrimiento**. Por el contrario, el solicitante mencionó claramente en la descripción (página 6, párrafo [0022]) que la composición está recubierta con un 2 a 4% en peso de un material de recubrimiento de película, donde el material de recubrimiento de película se selecciona de una mezcla de dióxido de titanio, polietilenglicol, hidroxipropilmetilcelulosa, glicerina, óxido de hierro amarillo no irradiado y óxido de hierro rojo no irradiado. El solicitante quiere enfatizar con esto que la ivabradina es de naturaleza higroscópica que, cuando se formula como tableta, absorbe fácilmente la humedad, que puede protegerse recubriendo la tableta con material de recubrimiento de película que no solo controla el problema de adherencia, sino que también aumenta la estabilidad de los productos farmacéuticos durante la fabricación y el almacenamiento, y también controla los patrones de liberación del fármaco de las tabletas en términos de sitio, velocidad y tiempo. Además, el recubrimiento de película de la composición como se describe en la presente invención juega un papel importante en enmascarar el sabor y mejorar la adherencia del paciente. Además, el recubrimiento de película de la composición también se utiliza para la mejora estética. El uso de un porcentaje específico de material de recubrimiento de película garantiza la uniformidad del recubrimiento y mejora el aspecto brillante y elegante de las tablillas que no se revelan ni se enseñan en ninguna parte en D1.

Por las razones expuestas anteriormente, el técnico medio no habría estado motivado por el documento D1 a desarrollar una composición tal y como se reivindica en las Reivindicaciones modificadas 1 a 13, mucho menos con una expectativa razonable de éxito en cuanto obtener una concentración plasmática máxima de la ivabradina entre 3 horas y 8 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado de ayuno o entre 4 horas y 10 horas después de la administración de la composición a un sujeto en estado de alimentación como se divulga en la presente solicitud. Además, el documento D1 no enseña ni divulga en ninguna parte que un experto en la materia elabore una composición sólida de liberación prolongada utilizando

³ Guía para el Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, Numeral 4, página 158.

ivabradina, N-desmetil ivabradina o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con un polímero seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa en una cantidad del 35 % al 65 % en peso, tal como se reivindica en la reivindicación modificada 1 de la presente solicitud.

En vista de los argumentos anteriores, la materia reivindicada en las Reivindicaciones modificadas 1 a 13 de la presente invención es inventiva con respecto al documento D1 citado por ese Despacho, cumpliendo los requisitos del Artículo 18 de la Decisión 486. No obstante, en caso de que la Oficina identifique arte previo relevante para afectar la actividad inventiva de la presente invención, solicito respetuosamente al Despacho que las observaciones específicas sean notificadas debidamente al solicitante para proporcionar una respuesta adecuada.

8. Dado que las Reivindicaciones actualmente enmendadas cumplen con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486, así como con los de los Artículos 16 y 18 de la misma Decisión, solicito respetuosamente al Despacho conceder el derecho solicitado sobre las Reivindicaciones 1 a 13, tal y como se modifican en esta oportunidad, o sobre aquellas Reivindicaciones que la Oficina considere patentables.

En caso de que la Oficina considere que existen impedimentos para la concesión de la patente, solicito respetuosamente que lo notifique al solicitante mediante una segunda acción oficial.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "J. Ian Raisbeck", is written over a light blue horizontal line.

J. IAN RAISBECK
C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.
T.P. 135.799 del C. S. de la J.

Anexos:

- Pliego de reivindicaciones modificado
- Pago por modificación voluntaria