

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 OFICO TÉCNICO No. 18115 NOTIFICADO POR CORREO
ELECTRÓNICO CERTIFICADO DEL 17 OCTUBRE 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 afirma que el objeto de las Reivindicaciones 6 a 13 no es patentable de conformidad con el literal d) del artículo 20 de la Decisión 486 de 2000, ya que se refieren a parámetros farmacocinéticos de ivabradina obtenidos en sujetos humanos después de la administración de la composición.

b. Si bien discrepo de la afirmación del Examinador, teniendo en cuenta que el objeto de las Reivindicaciones citadas no corresponde a un método de tratamiento, sino a una composición que es un producto patentable bajo el artículo 14 de la Decisión 486, informo que las Reivindicaciones 6 a 13 se han suprimido del Pliego Reivindicatorio, tal y como se modifica con ocasión de la presente respuesta. Por lo tanto, respetuosamente solicito al Despacho desestimar la objeción sobre el particular.

2. a. El Examinador manifiesta que la Reivindicación 1 carece de claridad, ya que se refiere a la concentración plasmática máxima de ivabradina alcanzada tras la administración a sujetos en ayunas o posprandiales, lo cual constituye un resultado a alcanzar. El Despacho afirma que los resultados no constituyen elementos técnicos que definan la invención, ya que incluyen no solo la solución propuesta en la solicitud, sino todas las alternativas presentes o futuras que permitan alcanzar dicho resultado.

b. En respuesta a la anterior observación, respetuosamente expongo que, como bien señaló el propio Examinador en el punto 5.1 de la presente acción oficial, la concentración plasmática máxima es un resultado obtenido con las composiciones de la invención. No obstante, pongo de presente que el hecho que la Reivindicación 1 defina los resultados a alcanzar no afecta la

claridad ni la concisión de la materia reclamada. En específico, ese mismo Despacho ha aceptado históricamente la mención de los resultados a alcanzar en las reivindicaciones cuando las características técnicas estructurales de la invención ya se han definido en las reivindicaciones, como bien lo cual lo ha establecido ese Despacho en la Guía para el Examen de Patente de Invención y Modelo de Utilidad, 4.3.12:

"El resultado a alcanzar no es una característica técnica de la invención. Puede aparecer en la reivindicación, pero siempre acompañando las características técnicas que definen la invención"

Como tal, en el caso de la presente invención, en donde las Reivindicaciones definen las características técnicas de la composición en términos de sus componentes y proporciones, está permitido bajo la práctica mencionar los resultados a alcanzar, sin que dicha mención afecte el cumplimiento de las disposiciones del Artículo 30 de la Decisión 486. Solicito entonces de manera respetuosa aceptar cualquier mención de resultados obtenidos y así como el retiro de la observación.

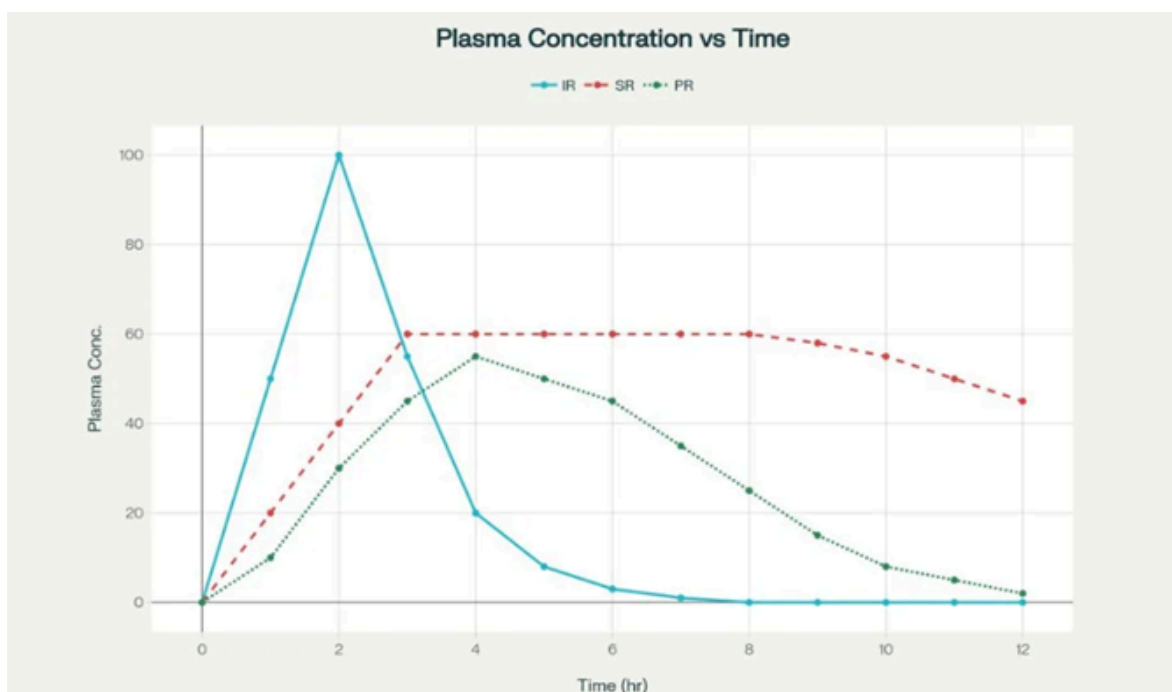
3. a. Ese despacho considera que la Reivindicación 1 carece de actividad inventiva a la luz de los documentos D1 (WO2010128525) y D2 (WO2019209208).

b. En respuesta a las observaciones del Despacho me permito aclarar que, como se explicó durante el primer examen realizado a la presente invención, las presentes composiciones permiten que la ivabradina alcance 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 estado de alimentación, como se indica en las Tablas A, párrafo [0097], página 27, a la Tabla D, párrafo [00101], página 30, y la Figura 1A-IB de la presente solicitud. Este efecto no se preveía en el estado de la técnica, al momento en el que la presente invención no se conocía, **por lo que ninguno de los documentos citados sugiere la selección específica de componentes y rangos de composición que conduzcan a los resultados descritos por el solicitante.**

Pongo de presente que el documento D1 se centra principalmente en formulaciones de **liberación sostenida**, que incluyen combinaciones de ivabradina con antihipertensivos, antianginosos y antihiperlipidémicos, y no describe ni sugiere una composición sólida de **liberación prolongada** que contenga solo ivabradina o N-metil ivabradina junto con un 45-65% de HPMC. Es importante señalar que existe una distinción conceptual adicional entre las formulaciones de liberación sostenida (como la de D1) y las formulaciones de liberación prolongada (como en la presente invención). La liberación sostenida busca mantener una concentración del fármaco relativamente constante durante un intervalo de tiempo definido, generalmente mediante mecanismos de administración multiunitarios o basados en pellets. La liberación prolongada, por otro lado, implica la liberación retardada y extendida del ingrediente activo durante un período prolongado, sin requerir un perfil de velocidad constante predeterminado, y a menudo está diseñada para lograr un efecto terapéutico

durante un período prolongado. Las presentes composiciones se encuadran claramente dentro de la categoría de liberación prolongada, proporcionando una administración **controlada y extendida de ivabradina durante 24 horas. D1 no reconoce ni aborda los desafíos de formulación asociados con el logro de un perfil de liberación prolongada para la ivabradina** y, por lo tanto, se aleja de la dirección técnica de la presente invención.

Las composiciones de liberación sostenida mantienen una concentración y una velocidad de liberación constantes del fármaco a lo largo del tiempo, logrando así un perfil de liberación estable y de orden cero, **mientras que el objetivo principal de las composiciones de liberación prolongada es extender la duración del efecto del fármaco**. Esto se logra mediante una cinética de liberación de primer orden. Una representación típica del perfil de liberación de una forma de dosificación de liberación sostenida (SR) y de liberación prolongada (PR) es la siguiente:



Los ejemplos de la presente solicitud también establecen que la velocidad de liberación del fármaco en las formulaciones reivindicadas depende de la proporción específica del polímero, y que el aumento del contenido de HPMC disminuye la velocidad de liberación. Por lo tanto, el nivel de polímero seleccionado (45-65 %) es fundamental para lograr una liberación prolongada eficaz y las propiedades fisicoquímicas requeridas en los comprimidos, una característica no descrita ni sugerida en D1. Además, la composición de liberación prolongada de la presente invención demuestra un beneficio clínico, incluyendo la estabilización eficaz de la frecuencia cardíaca cuando se administra una vez al día durante un período de tres meses, mientras que las preparaciones convencionales, incluida la formulación de liberación sostenida de D1, requieren una administración dos veces al día para lograr una eficacia comparable.

Una distinción clave entre D1 y la presente invención reside en la duración y la metodología de sus estudios de disolución in vitro. En D1, el perfil de liberación in vitro de la composición de liberación prolongada que contiene ivabradina se evalúa durante un período de 8 horas, como se ilustra en los Ejemplos 2 y 3, donde aproximadamente el 80 % del fármaco se libera dentro de este periodo. D1 no presenta datos empíricos de liberación de 24 horas; en cambio, parece basarse en extrapolaciones o modelos para sugerir una liberación prolongada de hasta 24 horas, y mucho menos se dirige 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.

Sin embargo, la presente invención describe perfiles clínicos de disolución reales de 24 horas para múltiples formulaciones de comprimidos de liberación prolongada de ivabradina, como se observa en los ejemplos y se detalla en las tablas de disolución 1-3, así como las mediciones clínicas de la concentración del fármaco, en función del momento de administración, la concentración de ivabradina y, en particular, del estado de ayuno o de alimentación del paciente. Los datos de liberación de la presente invención muestran una liberación controlada, cercana a cero, que se extiende a lo largo de un período completo de 24 horas, lo que proporciona un mayor respaldo experimental para la dosificación una vez al día.

Como bien puede constatar el Despacho, el nivel plasmático de ivabradina aumentó tras la administración de las formulaciones de liberación prolongada preparadas según la presente invención 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 período de veinticuatro horas, **manteniendo al menos un nivel terapéutico umbral del fármaco durante todo el período de veinticuatro horas**, a diferencia de las tabletas convencionales de liberación inmediata, que alcanzan los niveles plasmáticos máximos en sangre entre 0,5 y 2,5 horas. Por lo tanto, la formulación de la presente invención es sencilla y económica, y ofrece la ventaja de mantener la concentración sanguínea del fármaco en la ventana terapéutica durante al menos 24 horas, evitando así las complicaciones asociadas con una disolución rápida.

Cabe señalar que las enseñanzas de D1 no conducen directamente a la selección específica de ingredientes realizada por el solicitante, sino que proporcionan información adicional que guía al técnico a preparar composiciones de liberación sostenida mediante la incorporación de diferentes componentes. Específicamente, D1 enseña que la formulación de liberación sostenida de ivabradina puede prepararse utilizando **otros fármacos seleccionados entre antihipertensivos, antianginosos y antihiperlipidémicos, junto con el clorhidrato de ivabradina, utilizado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares** (página 9, líneas 8-17 de D1). Además, según una de las realizaciones preferidas de D1, la formulación oral de comprimidos utiliza ivabradina o su sal junto con **ácidos metacrílicos y sus derivados** (página 8, líneas 10-13 de D1). Además, el Ejemplo 6 de D1 divulga la formulación que utiliza clorhidrato de ivabradina (5,39 %), HPMC K4M (40 %), fosfato dicálcico (52,6 %), en la que los

comprimidos se formularon mediante granulación en seco, es decir, granulación en seco por compresión, los gránulos se lubricaron con talco (1%), estearato de magnesio (1%) y coadyuvantes lubricantes que comprenden talco (1%) y estearato de magnesio (1%) y finalmente se comprimieron en tabletas. Por lo tanto, D1 se refiere a una amplia gama de posibles preparaciones, que no proporcionan ninguna indicación clara en cuanto a preferir alguna selección particular de ingredientes, y mucho menos la reclamada por el solicitante, con la certeza de obtener una concentración plasmática como la encontrada por el solicitante.

Pongo de presente que el documento D2 no proporciona ninguna indicación que lleve al técnico a la selección específica de ingredientes y rangos de composiciones reclamados por el solicitante. El Examinador citó D2 para sustentar la falta de divulgación en D1 de acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona como ingrediente de las composiciones; sin embargo, la divulgación de D2 describe una gama de posibles combinaciones, que no ofrecen ninguna indicación sobre una selección particular de ingredientes que conduzca a las concentraciones plasmáticas reportadas por el solicitante. Por lo tanto, no se entiende cómo el técnico, que haya tenido a mano el documento D2, identificaría, al momento en el que la presente invención no se conocía, de una forma obvia o evidente combinaciones específicas de ingredientes con la certeza en cuanto a la concentración plasmática resultante.

En vista de la falta de una enseñanza clara en la técnica anterior, que conduzca a composiciones que comprendan: ivabradina, N-desmetil ivabradina o una sal farmacéutica de las mismas, que comprendan: 3 a 12 % en peso de ivabradina, N-desmetil ivabradina o una sal farmacéutica de las mismas; 35 a 65 % en peso de polímero seleccionado de hidroxipropil metil celulosa, acetato de polivinilo/polivinilpirrolidona, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa y mezclas de los mismos; 20 a 60 % en peso de fosfato de calcio dibásico; y 0,25 a 1,25 % en peso de estearato de magnesio, y que tengan una expectativa razonable de éxito en cuanto al perfil de concentración plasmática obtenido, las composiciones actualmente reivindicadas no son obvias ni evidentes a partir de los documentos citados.

Las aclaraciones anteriores deberían ser suficientes para retirar las objeciones planteadas por el Examinador; sin embargo, teniendo en cuenta las observaciones realizadas en la presente acción oficial, es necesario reiterar respetuosamente que la preparación de una composición sólida de liberación prolongada de ivabradina supone un importante reto, teniendo en cuenta que la ivabradina es un fármaco altamente soluble (>10 mg/mL; pH 2-7,5). Esto provoca su rápida disolución en el tracto gastrointestinal, seguida de una rápida absorción en el torrente sanguíneo, lo que provoca una reducción abrupta de la frecuencia cardíaca. Como resultado, los pacientes experimentan 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 del comprimido,

alcanzando un nivel plasmático máximo en aproximadamente una hora en ayunas.

Debido a estos desafíos técnicos, resulta extremadamente difícil para un científico de formulación desarrollar una composición sólida de liberación prolongada de ivabradina que presente una liberación prolongada del fármaco y mantenga la concentración sanguínea del fármaco en la ventana terapéutica durante al menos 24 horas, evitando así las complicaciones de una disolución rápida. Estos desafíos también son evidentes en los documentos citados por el Examinador, los cuales muestran una variedad de posibles composiciones y rangos de composición que los desarrolladores han estado buscando para lograr las tasas de disolución deseadas. Sin embargo, ninguno de los documentos D2 ni D2 menciona ni sugiere alcanzar concentraciones plasmáticas como las reportadas por el solicitante. Específicamente, D1 divulga una forma convencional de preparación de la composición que no sugiere la composición reivindicada. A pesar de los esfuerzos en D1, sus formulaciones liberan no más del 30% del fármaco en las primeras dos horas, no más del **70% del fármaco en 8 horas** y no menos del 80% en 24 horas. Además, el documento D1 evidencia la dificultad de obtener composiciones adecuadas de ivabradina de liberación prolongada, al mostrar composiciones de ejemplo que no ofrecen los resultados deseados en cuanto a velocidad de disolución, como se informa en los Ejemplos Comparativos A a D de D1. Esto demuestra que la obtención de composiciones adecuadas de ivabradina de liberación prolongada **es muy sensible a los componentes y las concentraciones, y que no se pueden esperar resultados con certeza en cuanto a velocidad de disolución.**

De hecho, el Solicitante observó que la liberación del fármaco en la composición sólida de liberación prolongada está gobernada 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 óptima en peso de Ivabradina o N-metil ivabradina junto con la proporción específica de polímero es necesaria para la liberación efectiva del fármaco y las propiedades fisicoquímicas de la formulación sólida de liberación prolongada. (página 17, Ejemplo 1; Tabla 1). Contrariamente a lo que se enseña en D1, las composiciones de la presente invención liberan **más del 74% en 8 horas, incluso alcanzando una liberación del fármaco del 92% en este período de tiempo**, como se informa para los lotes 2 a 8, tabla 2 de la Descripción tal como se presentó. Estos resultados no son los esperados a partir de las enseñanzas de D1 y D2, tomadas solas o en combinación, y por lo tanto no son obvios para el técnico a partir de este documento.

Por lo tanto, el equilibrio entre los ingredientes y sus proporciones en peso en una composición no es una práctica de formulación sencilla, y el estado de la técnica debe indicar qué formulación específica de ingredientes se espera que produzca los resultados reportados. En el presente caso, la característica inventiva de la presente invención reside en la preparación de una composición sólida de liberación prolongada utilizando el ingrediente activo, es decir, 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 estado de alimentación. Así, el nivel plasmático de ivabradina aumentó tras la administración de las formulaciones de liberación prolongada preparadas según la presente invención 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 período de veinticuatro horas, **manteniendo al menos un nivel terapéutico umbral del fármaco durante todo el período de veinticuatro horas**, a diferencia de las tabletas convencionales de liberación inmediata, que alcanzan los niveles plasmáticos máximos en sangre entre 0,5 y 2,5 horas. Por lo tanto, la formulación de la presente invención es sencilla y económica, y ofrece la ventaja de mantener la concentración sanguínea del fármaco dentro de la ventana terapéutica durante al menos 24 horas, evitando así las complicaciones de una disolución rápida.

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 invención.

Asimismo, si bien D2 describe formas sólidas de liberación sostenida, tampoco divulga la composición reivindicada por el solicitante ni proporciona detalles específicos de la formulación que permitan alcanzar concentraciones plasmáticas similares a las demostradas por el solicitante. Por lo tanto, D2 no afecta la actividad inventiva de las presentes composiciones.

4. Dado que las reivindicaciones actualmente modificadas cumplen con los requisitos del Artículo 30 de la Decisión 486, así como los del Artículo 18 de la misma Decisión, solicito respetuosamente a ese Despacho conceder el derecho solicitado a las Reivindicaciones 1 a 13, o a aquellas reivindicaciones que el despacho 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 con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ian Raisbeck', with a stylized flourish at the end.

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