

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 08 de marzo de 2006 con el N° 06-023325-00000-0000, por la sociedad Alfa Wassermann S.P.A., a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA COMO ANTIBIÓTICOS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP 2004/012490 del 04 de noviembre de 2004.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en concordancia con el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto presentándose oposición por parte de la sociedad Procaps S.A.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad 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 N° 17079, notificado el 28 de Octubre de 2011, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de nivel inventivo, conforme lo establece el artículo 18 de la Decisión 486 anteriormente mencionada.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 06-023325-00010-0000 del 29 de diciembre de 2011, respondió oportunamente el requerimiento formulado, presentando aclaraciones en relación con las observaciones de carácter técnico efectuadas en el examen de fondo, las cuales no superan las objeciones que sobre la patentabilidad realizó la Oficina.

QUINTO: 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".

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 20 contenidas en los folios 183 a 185, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

6.1. Oposiciones presentadas.

La sociedad opositora afirma que las reivindicaciones de la solicitud presentada se refieren a un uso y menciona el documento EP 0161534 (D1), el cual en su descripción divulga métodos de obtención de formas cristalinas de rifaximina, afectando la novedad de la presente solicitud.

Frente a tales argumentos, la solicitante dice que en D1 no se revelan todas las características esenciales de los polimorfos reivindicados, como son los patrones de difracción de rayos X y, por tanto, no se ve afectada la novedad de la presente solicitud, pero no desvirtúan una posible falta de nivel inventivo de tales polimorfos.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición se demuestra la existencia del compuesto rifaximina, método de obtención, proceso de cristalización, pero no se revelan los patrones de difracción de rayos X de los polimorfos de la presente solicitud, así que los polimorfos son nuevos, no obstante, pueden no ser inventivos. Por lo tanto, la oposición se encuentra fundada y se tendrá en cuenta el documento D1 para el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada.

6.2. Objeto de la invención.

El objeto de la invención consiste en proporcionar formas cristalinas alternativas de rifaximina, para la elaboración de preparaciones medicinales.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 07 de noviembre de 2003, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

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

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP 0161534	New process for the synthesis of pyrido-imidazo-refamycins	21 de noviembre de 1985
D2	Libro ¹	Farmacia Remington	1995

El documento D1 (Fls. 116 a 141) enseña el compuesto de rifaximina en forma

1 A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

cristalizada y que tiene propiedades antibacterianas sobresalientes tanto in vitro como in vivo (pág. 5, párrafo 2; ej. 1, 4, 6 y 7, pág. 11 a 17).

El documento D2 (Fls. 186 a 189) divulga técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados tales como los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO). Asimismo explica que la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación.

6.4. Nivel inventivo

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486:

"Se 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, 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"*.

En el presente caso, el compuesto reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que, la reivindicación 1 está referida a: "Un polimorfo alfa de rifaximina, caracterizado porque presenta un contenido de agua menor que un 4,5%, preferiblemente comprendido entre 2,0% y 3,0%, y por un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos de difracción 2 θ de 6,6°; 7,4°; 8,8°; 10,5°; 11,1°; 11,8°; 12,9°; 17,6°; 18,5°; 19,7°; 21,0°; 21,4°; 22,1°" (Fl. 183).

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia(s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfos, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporción es una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de un compuesto conocido.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

- Determinación del estado de la técnica más cercano:

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan el compuesto rifaximina, su cristalización, actividad como antibacteriano y las técnicas de cristalización y polimorfismo.

Ahora bien, en el siguiente cuadro comparativo se muestran las características técnicas esenciales de la invención definida en la reivindicación 1 y aquellas reveladas en el estado de la técnica:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

Características técnicas esenciales	D1	D2
Rifaximina	Rifaximina	No menciona
Cristalina	Cristalina	No menciona
Formas α , β , y con diferente velocidad de disolución y estabilidades	No menciona	Polimorfismo en agentes farmacéuticos, con diferentes propiedades como la solubilidad y estabilidad

El documento D1 (Fls. 116 a 141) divulga el compuesto rifaximina y su cristalización, además, su actividad como antimicrobiano (Fls. 128, 132, 133 a 135).

- Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D1, consiste en que no se revelan de manera específica los tres polimorfos reivindicados.

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y las enseñanzas del documento D2, consiste en que no menciona el fármaco rifaximina.

- Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano

El efecto que logran las formas polimórficas de rifaximina es que hay un cambio en la velocidad de disolución de cada forma cristalina.

- Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano

Proporcionar formas físicas alternativas de rifaximina con un cambio en la velocidad de disolución.

- Comprobar si el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado

Los datos aportados en la descripción sobre los parámetros farmacocinéticos para polimorfos de rifaximina después de la administración oral individual de cápsulas con 100 mg/Kg a perros hembra, así como los datos de disolución intrínseca no están comparando los polimorfos α , β , y frente al estado de la técnica (otras formas cristalinas y la forma amorfa de rifaximina). Además, se observa que la rifaximina α es más absorbida con respecto a la rifaximina β que prácticamente no se absorbe y la disolución de rifaximina α es mayor que la de rifaximina β , por lo que la persona del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

oficio normalmente versada en la materia no preferiría emplear estas formas polimórficas teniendo en cuenta que se requieren resultados homogéneos y coherentes en términos del polimorfismo de los lotes de producción (ver Fl. 6).

Además, existía sugerencia o motivación suficiente en D1 para llegar a resolver el problema técnico planteado por la solicitud, relacionado con formas cristalinas alternativas de rifaximina, con un cambio en la velocidad de disolución, puesto que este documento D1 ya planteaba la posibilidad de obtener formas cristalinas de la rifaximina, haciendo una recristalización en un solvente o mezclas de solventes habitualmente empleados para este tipo de proceso de purificación, específicamente mezclas de etanol-agua. Además, está divulgado en el documento D2 que para generar un cambio de velocidad de disolución de un compuesto se pueden obtener formas cristalinas del mismo.

- Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada

La persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer nuevas formas cristalinas de rifaximina con la actividad deseada y cambios en la velocidad de disolución puede darse cuenta que a partir de los documentos D1 y D2 la rifaximina puede estar en formas cristalinas alternativas con un patrón específico de difracción de rayos X y con la misma actividad farmacológica.

En consecuencia, es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de generar cambios en la velocidad de disolución del fármaco rifaximina en composiciones farmacéuticas descritas en el documento D1, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud.

De otro lado, se reitera que es sabido por la persona del oficio normalmente versada en la materia, las técnicas de identificación de estructuras químicas de compuestos aislados incorpora los métodos espectrométricos convencionales (IR, UV, RMN y DRO) y una de las técnicas utilizadas es el análisis cristalográfico por rayos X para determinar la estructura tridimensional de una molécula. Igualmente es conocido que todo compuesto cristalino produce un patrón característico de difracción de rayos X el cual puede ser muy útil para la identificación y análisis cuantitativo de mezclas sólidas; en la industria farmacéutica se emplea para identificar y clasificar formas polimórfas y solvatadas de fármacos. De igual modo la extracción de información cuantitativa de los patrones de difracción permite medir la estabilidad física y química de las formas sólidas de dosificación¹.

1 AR. GENNARO. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. Pp. 230-235.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

Hay que tener en cuenta que el patrón de difracción de rayos X de un compuesto es un resultado de la evaluación de la propiedad que tienen los compuestos para cristalizar, lo cual no tiene nivel inventivo por cuanto a una persona del oficio normalmente versada en la materia se le habría ocurrido hacer dicho análisis a un compuesto que se ha sometido a un proceso de cristalización que, por lo demás, se realiza en un solvente adecuado, según lo que se requiera, y a una temperatura dada (Norris, 1924)².

En ausencia de un efecto inesperado mostrado por los polimorfos de rifaximina reivindicados en relación con los polimorfos del arte anterior, la solución al problema técnico es obvia a la luz de los documentos D1 y D2.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1, 4 y 13 y sus dependientes 2, 3, 5 a 12 y 14 a 20 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Asimismo, el documento D1 enseña la manera de cristalizar rifaximina en una mezcla de etanol-agua y, si bien se puede asumir que este procedimiento se realiza para lograr la purificación, también se puede concluir que se ha obtenido un polimorfo del fármaco. Por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, estaría obligado a encontrar más polimorfos de rifaximina con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas.

De otro lado, el documento D2 divulga de manera explícita que la solubilidad y otras propiedades varían según la forma polimórfica (ver pág. 2226, Fl. 186), por lo cual es de conocimiento general en el campo farmacéutico que se deben evaluar las distintas formas polimórficas que pueda tener un compuesto para ver cuál o cuáles de ellas se pueden utilizar para fabricar una forma de administración de acuerdo con los requerimientos, por ejemplo, formas de liberación rápida, de liberación sostenida o controlada.

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:

ARTÍCULO PRIMERO: Declarar fundada la oposición presentada por la apoderada de la sociedad Procaps S.A., de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA COMO ANTIBIÓTICOS".

2 NORRIS, J. F. "Experimental organic chemistry". Mc. Graw-Hill Book Company. 1924. Pp. 3 a 8.
Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 15509

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/06-23325

ARTÍCULO TERCERO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia Rodríguez D'Alemán, en su calidad de apoderada de Alfa Wassermann S.P.A. y a la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., sociedad opositora, 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.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 20 Mar 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora

DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

Carrera 11 N° 86 - 53 Piso 6.

Bogotá D.C.

Doctora

ELIANA ISAURA MORENO BOHÓRQUEZ

Carrera 13 N° 119-95, oficina 114.

Bogotá D.C.

Elaboró: Lina Patricia Forero Tobaría ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza ✓

Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓