

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-23325

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el
numeral 34 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 15509 del 20 de marzo de 2012, la Superintendencia de Industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "FORMAS POLIMÓRFICAS DE RIFAXIMINA COMO ANTIBIÓTICOS", con fundamento en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que no cumplió con el requisito de nivel inventivo, por tratarse de materia sugerida por el arte previo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 25 de abril de 2012, con el número 06-023325-00014-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la sociedad Alfa Wasserman S.P.A., interpuso recurso de reposición contra la citada resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

Como primera medida, la sociedad recurrente menciona que el documento D1 "... en ningún punto enseña o sugiere que la Rifaximina pueda formar polimorfos. El experto con habilidad ordinaria en la materia encontrará en D1 un proceso para la obtención y purificación de rifaximina. De hecho, la anterioridad D1 de manera muy específica describe un proceso para la obtención de **cristales de Rifaximina**, sin que ello implique de ninguna manera que la rifaximina tiene más de una forma cristalina. Contrario a lo establecido en repetidas ocasiones por ese Despacho, la enseñanza de un proceso para purificar cristales de Rifaximina no permite derivar de manera obvia que exista más de una forma cristalina de Rifaximina, y mucho menos el proceso para obtener dichos cristales" – Negrilla y subrayas del original-.

De otra parte, afirma que se está efectuando un examen retrospectivo de la solicitud presentada, pues aunque la anterioridad D2 enseña la existencia de polimorfismo, la cinética de la formación de partículas cuando la solución se vuelve supersaturada, el efecto de la forma cristalina en la disolución de los medicamentos y métodos de producción de polvos por precipitación y cristalización, no existe ilustración alguna que conlleve a anticipar la posibilidad de que un compuesto tenga una o más formas polimórficas, ni la forma de obtención de las mismas. Por lo tanto, concluye manifestando que "A la luz de los argumentos del examinador, ninguna forma cristalina o polimórfica sería patentable a la luz de las enseñanzas extremadamente genéricas y vagas de la anterioridad D2".

Ahora bien, según la accionante, la combinación de las anterioridades efectuada por este Despacho ratifica que el estudio fue realizado de manera retrospectiva, ya que en primera medida el documento D2 divulga una variedad de métodos para la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-23325

obtención de formas cristalinas y la elección de uno de estos métodos solo resulta obvio a la luz de la solicitud, ya que el documento D1 no divulga que existan diferentes formas cristalinas de Rifaximina. Además el documento D2 no posee sugerencias acerca del mejor proceso para la obtención de diferentes formas cristalinas de compuestos similares a Rifaximina.

Asimismo, argumenta que la afirmación de esta Oficina por medio de la cual asegura que *"... por lo que la persona del oficio normalmente versada en la materia no preferiría emplear estas formas polimórficas teniendo en cuenta que se requieren resultados homogéneos y coherentes en términos de polimorfismo de los lotes de producción"* no posee fundamento técnico alguno, situación que deja entrever el desconocimiento en este campo por parte del examinador, pues una persona realmente versada en la materia técnica conoce las ventajas que representa tener un diferentes formas de un mismo compuesto con distintas propiedades.

Por lo anterior, considera la sociedad solicitante que los documentos D1 y D2 no afectan la altura inventiva de la solicitud presentada, ya que éstos no enseñan ni sugieren como evitar que el ingrediente activo se desangre o escape de la formulación.

Por las anteriores razones, solicita revocar la Resolución impugnada y en su lugar conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud presentada.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos.

En primera medida, este Despacho aclara a la sociedad recurrente que la anterioridad D1 claramente señala que el compuesto 4-Deoxi-4'-metil-pirido [1', 2': 1,2] imidazo-[5,4-c] rifamicina (rifaximina) se obtiene en forma de cristal (Pág. 11, Ej.1; Pág. 17, Ej. 6; Pág. 18, Ej. 7 y 9) y a pesar de que dicha anterioridad no divulgue específicamente que se puede obtener más de una forma cristalina del mismo, el documento D2 enseña que dentro de la etapa de preformulación como rutina se incluyen estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos y que la tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina, para lo cual presenta diferentes métodos por medio de los cuales es posible establecerlo (Pág. 2227). Adicionalmente, el documento D1 enseña que es posible obtener cristales de rifaximina por recristalización en una mezcla de etanol/agua.

Por estos motivos, la persona normalmente versada en la materia, la cual conoce por el documento D1 que el compuesto rifaximina es capaz de cristalizar, utilizaría los métodos revelados en el documento D2 para determinar si dicho compuesto se puede cristalizar en más de una forma polimórfica, viéndose motivada a obtener los diferentes cristales usando los solventes revelados en el documento D1 (etanol

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-23325

y agua) y variando condiciones (como temperaturas y tiempos), ya que el documento D2 enseña que el disolvente de recrystalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal (Pág. 2229, Col. izquierda). Por lo dicho anteriormente, se considera que la combinación de los documentos D1 y D2 sí le sugiere a la persona de nivel medio versada en la materia la forma en la cual es posible obtener las formas cristalinas reclamadas.

En este sentido, no obstante que el documento D2 no se refiere específicamente a rifaximina, dicho documento en combinación con el documento D1 permite la obtención de los polimorfos reclamados, ya que el documento D2 enseña cómo establecer si un compuesto existe en más de una forma cristalina y la forma como pueden obtenerse dichos cristales variando las condiciones de la recrystalización.

Por otro lado, la anterioridad D2 también señala que una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en cantidades mayores y que durante la etapa de preformulación generalmente se incluyen estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos y que algunos de los parámetros investigados como rutina son: i) cantidad de polimorfos presentes, ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos presentes, iii) el método de preparación de cada forma, entre otros. Así, las formas cristalinas reclamadas no presentan nivel inventivo, pues se derivan de lo divulgado previamente en el estado de la técnica, el cual revela el compuesto rifaximina y los solventes en los cuales es posible recrystalizarlo (D1, Pág. 11, Ej.1; Pág. 17, Ej. 6; Pág. 18, Ej. 7 y 9). Adicionalmente, enseña los métodos para determinar si existe en más de una forma cristalina y como dichas formas se pueden obtener variando las condiciones de recrystalización (D2 Pág. 2227 y Pág. 2229, Col. izquierda).

Por las razones anteriores, encuentra esta Oficina que no resulta para nada sorprendente que una persona de nivel medio versada en la materia establezca una serie de ensayos de recrystalización variando otros factores como la velocidad de cristalización, con el fin de establecer las condiciones de cristalización adecuadas para la obtención de una forma cristalina específica y de este modo garantizar una materia prima uniforme y aceptable, lo cual es considerado un procedimiento rutinario.

En cuanto al argumento por medio del cual la solicitante alega que se está realizando una extrapolación de la materia del documento D1 para llegar a la materia de la presente solicitud, este Despacho observa que dicha anterioridad enseña la posibilidad de obtener cristales del compuesto 4-Deoxi-4'-metil-pirido [1', 2': 1,2] imidazo-[5,4-c] rifamicina (rifaximina) por recrystalización en una mezcla etanol/agua y una persona de nivel medio versada en la materia conoce que el proceso de recrystalización; además de ser un método de purificación de un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-23325

compuesto, también es un método de obtención de cristales^{1,2}. Por lo tanto, tal como se había sido expuesto en párrafos precedentes, el documento D1 revela la mezcla solvente que permite obtener cristales de Rifaximina y el documento D2 enseña que se pueden obtener diferentes cristales variando las condiciones de recristalización y que cuando se utiliza agua como solvente pueden formarse hidratos (Pág. 235 columna de la derecha). Por tales motivos, no se encuentra que la obtención de las formas cristalinas reclamadas del compuesto rifaximina requiera de actividad inventiva, si no de la aplicación de técnicas rutinarias ampliamente divulgadas en el estado del arte y de las características propias de la molécula.

Asimismo, la actividad del compuesto rifaximina ya se encontraba divulgada en el documento D1 (Pág. 5) y a pesar que en dicha anterioridad no sea posible predecir las propiedades que presentará una forma cristalina ya que esto es inherente a la molécula misma, una persona de nivel medio versado en la materia sí conoce a partir del documento D2 que una forma de modificar propiedades como solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, propiedades ópticas y eléctricas, presión de vapor, estabilidad, entre otras es obteniendo diferentes formas cristalinas, ya que distintas formas polimórficas de un compuesto en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos (D2, Pág. 2226). Adicionalmente, como se expresó en líneas anteriores, el documento D2 enseña métodos por los cuales es posible determinar las posibles formas polimórficas de un compuesto y la forma de obtenerlas y caracterizarlas, ya que esto es una labor rutinaria dentro de la etapa de preformulación con el fin de determinar cuál forma cristalina será la más apropiada para una forma farmacéutica (Págs. 2226 a 2229).

Ahora bien, en relación con los argumentos de la recurrente donde menciona que la persona normalmente versada en la materia no tendría forma de saber si la rifaximina tiene más de una forma cristalina, este Despacho aclara que el documento D2 revela 5 métodos diferentes para realizar dicha determinación (Pág. 2227); igualmente, sobre el método para purificar dichas formas cristalinas, los documentos D1 (Pág. 11, Ej.1; Pág. 17, Ej. 6; Pág. 18, Ej. 7 y 9) y D2 (Pág. 2229) enseñan que un método para purificar y obtener cristales es la recristalización y específicamente para la rifaximina el documento D1 enseña que esto se puede hacer usando una mezcla etanol/agua; y respecto a si dichas formas cristalinas van a preservar la actividad biológica, se observa que esto sería lo esperado por una persona medianamente versada en la materia técnica, teniendo en cuenta que se trata de la misma molécula revelada en el documento D1 la cual presenta un ordenamiento distinto de las moléculas en estado sólido, teniendo en cuenta que dos polimorfos serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación (D2, Pág. 2226) y para presentar su acción terapéutica

1 Remington Farmacia. 19ª edición. Editorial Panamericana. 1995. Pág. 2229 Col. De la izquierda.

2 Determinación de estructuras orgánicas. 1981. Págs. 5 a 7.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-23325

necesariamente tendrá la molécula que estar disuelta.

De otra parte, esta Oficina evidencia que las formas cristalinas α y β no están demostrando propiedad sorprendente o mejorada alguna con respecto a la forma cristalina previamente revelada en el documento D1 porque no se realizó ningún ensayo comparativo. En este sentido, dichas formas cristalinas presentan una baja absorción y biodisponibilidad lo cual ya había sido revelado en la anterioridad D1 para la forma cristalina revelada en dicha anterioridad (Pág. 5).

Del mismo modo, la forma γ no corresponde a una forma cristalina si no a una forma pobremente cristalina con un alto contenido de componentes amorfos, por lo cual es esperado³ que su solubilidad y por ende su absorción sea mayor a la de las formas cristalinas α y β y a la forma cristalina revelada en la anterioridad (D1). Es de anotar que para las formas reclamadas no se presentan ensayos de estabilidad y, por lo revelado en la descripción de la presente solicitud, las formas reclamadas no son formas estables ya que las formas α y β son higroscópicas (folios 15 y 16); adicionalmente, se convierten la una en la otra dependiendo de las condiciones ambientales (folio 8) y la forma γ es una forma pobremente cristalina la cual contiene un alto contenido de componentes amorfos, para lo cual una persona de nivel medio versada en la materia conoce⁴ que una forma amorfa es más inestable que una forma cristalina.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que las formas cristalina α y β y la forma amorfa y reclamadas corresponden a formas alternativas a la forma cristalina revelada previamente en el documento D1, las cuales presentan diferentes propiedades fisicoquímicas como es de esperarse según lo revelado en el documento D2 (el cual enseña que diferentes polimorfos de un mismo compuesto presentan diferentes propiedades en cuanto a solubilidad, estabilidad, entre otras) y se derivan de manera obvia de las enseñanzas que en conjunto revelan los documentos D1 y D2 como se demostró anteriormente.

Por último, se aclara a la sociedad recurrente que la afectación realizada al nivel inventivo de la solicitud presentada D2 fue efectuada de una manera adecuada con los documentos D1 y D2 y, a partir de las enseñanzas de tales documentos fue posible llegar a las formas cristalinas reclamadas en la presente solicitud, razón por la cual los argumentos enfocados a que el estudio de la invención solicitada se hizo en retrospectiva no poseen soporte alguno.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en Resolución N° 15509

3 Avances en tecnología Farmacéutica. A. Domínguez-Gil Hurlé y A. Martín Suárez.
Departamento de Farmacia y tecnología farmacéutica. Universidad de Salamanca.

4 Idem 3

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 6086

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/06-23325

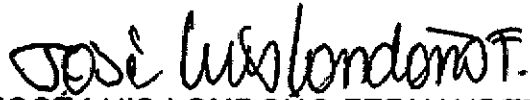
del 20 de marzo de 2012, por medio de la cual se denegó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Alfa Wasserman S.P.A., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 25 Feb 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNÁNDEZ

Doctora

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

notificaciones@clarkemodet.com.co

Elaboró: Mario Andres Carvajalino ✍

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✍

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✍