

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

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 23 de agosto de 2007 con el N° 07-086429-00000-0000, por la sociedad Alfa Wassermann S.P.A., a través de apoderado, se presentó la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS δ Y ϵ DE RIFAXIMINA Y PROCESO PARA OBTENERLAS" que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2006/001755 del 27 de febrero de 2006.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 596 del 30 de septiembre de 2008, habiéndose presentado oposición por parte de la sociedad Procaps S.A., representada legalmente por su apoderada doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, oposición que una vez fue estudiada por el Despacho, desvirtuó la patentabilidad del objeto en estudio como se analizará más adelante.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 1433 y notificado por fijación en lista el 03 de febrero de 2012 se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 185 a 197 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 07-086429-00010-0000 del 12 de abril de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 10 (Fls. 202 y 203) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

por la Comisión de la Comunidad Andina "Los países miembros 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 10 contenidas en los folios 202 y 203, no cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Oposición presentada.

La sociedad opositora advierte que la solicitud tiene reivindicaciones de uso que a la luz de la norma no serían patentables. Adicionalmente, el opositor afirma que la presente solicitud no es novedosa según lo divulgado en el documento EP0161534 el cual señala en los ejemplos 1, 4 y 6 a 14 métodos de obtención de formas cristalinas de rifamicinas, dentro de las cuales se encuentra la rifaximina, y que dichas formas no son diferentes de las reivindicadas en la solicitud.

Frente a tales argumentos, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio de tal manera que no se observan reivindicaciones relacionadas con usos. Asimismo, el solicitante afirma que no hay nada en el documento citado por el opositor (EP01615434) que enseñe o sugiera que la formas cristalinas allí enseñadas correspondan a las formas cristalinas reclamadas en la solicitud, particularmente porque las formas cristalinas del documento no comparten los mismos patrones de difracción de rayos X que las formas cristalinas de la invención.

De acuerdo con lo expuesto frente al nuevo capítulo reivindicatorio aportado, esta Oficina observa que el documento EP0161534 no desvirtúa la novedad de la solicitud por cuanto no hay evidencia que la forma cristalina del documento corresponda al mismo agregado molecular reclamado por la solicitud. Sin embargo, dicho documento desvirtúa el nivel inventivo de la solicitud.

6.2. Objeto de la invención.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de obtener formas cristalinas de rifamixina con mejor biodisponibilidad. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas δ y ϵ de rifamixina.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 03 de marzo de 2005, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 2004 022 467	Formas polimórficas de rifaximina, procesos para su producción y uso de las mismas en preparaciones	Fecha de prioridad 07/Noviembre/2003
D2	EP 0161534	New process for the synthesis of pyrido-imidazo-rifamycins.	21/Noviembre/1985
D3	Remington, 17 Edición, paginas 1912 – 1916	Farmacia practica	1987

El documento D1¹ divulga (Pág. 6, renglones 4-8) formas polimórficas de rifaximina, denominadas rifaximina α , β , y γ .

El documento D2² divulga (Pág. 4, renglones 3 y 4) un método de síntesis de pirido-imidazo-rifamicinas.

El documento D3 (Págs. 1912 a 1916, Fls. 180 a 184) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos, y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

6.4. Novedad.

Según lo dispuesto en el artículo 16 de la Decisión 486: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita*

1 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20050930&CC=CO&NR=5560083A1&KC=A1

2 http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=worldwide.espacenet.com&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=19851121&CC=EP&NR=0161534A2&KC=A2

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

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 método reclamado en la solicitud no es nuevo, teniendo en cuenta que la reivindicación 4 está referida a: "Proceso para la producción de rifamicina δ , caracterizado por la reacción de la rifamicina O con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferiblemente de 2.0 a 3.5 equivalentes molares, en una mezcla de solventes hecha de agua y etil alcohol en proporciones volumétricas de entre 1:1 y 2:1 por un período de entre 2 y 8 horas a una temperatura entre 40°C y 60°C, la masa de reacción se trata a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico con una mezcla de agua, etil alcohol y ácido clorhídrico acuoso concentrando, la masa de reacción se lleva a un pH de 2.0, por medio de la solución de ácido clorhídrico concentrado, la suspensión se filtra, el sólido obtenido se lava con la misma mezcla solvente de agua/etil alcohol empleada en la reacción, la rifamixina cruda así obtenida se purifica disolviéndola en etil alcohol a una temperatura de entre 45°C y 65°C, ocasionando la precipitación por la adición de agua, o la disolución, reduciendo la temperatura de la suspensión a un valor entre 28°C y 32°C con el fin de ocasionar el inicio de la cristalización, la suspensión así obtenida es mantenida entre 40° y 50°C bajo agitación por un periodo de tiempo de 6 y 24 horas, luego es enfriada, en un periodo entre 15 minutos y una hora, a 0°C antes de ser filtrada, y el secado del sólido obtenido se lleva a cabo hasta que se obtiene un contenido de agua entre 2,5% (p/p) a 6% (p/p), preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5%" (Fl. 202).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 4, y las reveladas en D1 que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Proceso de producción de rifamicina δ y ϵ	Proceso de producción de rifamicina α , β y γ
1. Reacción entre rifamicina O (1 equivalente molar) y exceso de 2-amino-4-metilpiridina (2,5-3 equivalentes molares [solvente agua/etanol (1:1; 2:1); 2 – 8 horas; T° 40-60°C])	Se hace reaccionar 63.5g de rifamicina O (0.081moles) y 27.2g 2-amino-4-metilpiridina (0.25moles) [solvente agua/etanol (1:1.25)]; 5 horas; T° 47±3°C] (Fl. 19, Ejemplo 1)
2. Tratamiento de la masa de reacción con ácido ascórbico [T° ambiente; solvente agua, etanol/HCl concentrado (para un pH de 2.0)]	Tratamiento de la masa de reacción con 9mL de agua desmineraliza, 12.6mL de alcohol etílico, 1.68g de ácido ascórbico y 9.26g de ácido clorhídrico acuoso

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

	concentrado [$T^{\circ} 20\pm 3^{\circ}\text{C}$, pH de 2.0] (Fl. 19, Ejemplo 1)
3. Se filtra la suspensión	Se filtra precipitado (Fl. 19, Ejemplo 1)
4. Lavar sólido con mezcla etanol agua	Lavar sólido con la mezcla 25mL de etanol y 32mL de agua desmineralizada (Fl. 19, Ejemplo 1)
5. Disolver en etanol a 45 – 65°C	Disolver sólido en 163mL de etanol a $57\pm 3^{\circ}\text{C}$ (Fl. 20, ejemplo 2)
6. Adición de agua	Hacer precipitar por adición de 70mL de agua desmineralizada por un periodo de 30min y se llevó la temperatura a 30°C sobre 40 minutos, posteriormente se llevó a 0°C durante 2 horas y se mantuvo en ésta por 6 horas (Fl. 20, ejemplo 2)
7. Disminuir temperatura a 28 - 32°C	La temperatura disminuye entre 28 y 32°C con el fin de iniciar la cristalización (reivindicación 9)
8. La suspensión se mantiene entre 40°C y 50°C bajo agitación por un período de tiempo de 6 y 24 horas	Se agita la suspensión resultante a una temperatura que comprende entre 40°C y 50°C por un período de tiempo entre 6 y 24 horas (reivindicación 9).
9. enfriada a 0°C, en un período entre 15 minutos y una hora	se enfría la suspensión a 0°C por un período de tiempo entre 15 minutos y una hora (reivindicación 9).
10. filtrada	se filtra la suspensión (reivindicación 9).
11. el secado del sólido obtenido se lleva a cabo hasta que se obtiene un contenido de agua entre 2,5% (p/p) a 6% (p/p), preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5%	se seca el sólido hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4,5% (reivindicación 9).

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 4 habían sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso de producción de rifamicina α (folio 19, renglón 1; reivindicación 6); donde se hace reaccionar 63.5g de rifamicina O (0.081moles) y 27.2g 2-amino-4-metilpiridina (0.25moles) [solvente agua/etanol (1:1.25)); 5 horas; $T^{\circ} 47\pm 3^{\circ}\text{C}$] (Fl. 18, renglones 18 a 24; reivindicación 6); posteriormente se trata la masa de reacción con una mezcla preparada por separado de 9mL de agua desmineraliza, 12.6mL de alcohol etílico, 1.68g de ácido ascórbico y 9.26g de ácido clorhídrico acuoso concentrado a temperatura $20\pm 3^{\circ}\text{C}$ y se adiciona ácido clorhídrico concentrado hasta lograr pH de 2.0 (Fl. 18, renglón 26; Fl. 19, renglones 1 – 6; reivindicación 6); se filtra la

Página 5 de 18

Al contestar favor indique el número de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 601553379

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

suspensión, se lava con la mezcla de 25mL de etanol y 32mL de agua desmineralizada (Fl. 19, renglones 7 – 10); Se disuelve el sólido en etanol a $57\pm 3^{\circ}\text{C}$ (Fl. 20, renglones 2 – 6; reivindicación 6); se hace precipitar por adición de 70mL de agua desmineralizada (Fl. 20, renglones 6 – 10; reivindicación 6); la temperatura se reduce entre 28 y 36°C , tal que la suspensión se mantiene entre 40° y 50°C bajo agitación durante 6 – 24 horas, luego es enfriada a 0°C por un período de 15 minutos a 1 hora antes de ser filtrada; la operación 12 de secado se realiza hasta que el contenido de agua en peso esté entre 2,5% y 6% y preferentemente entre 3,0% y 4,0% (reivindicación 9).

Debido a que un proceso de obtención de cristales bajo condiciones definidas produce siempre el mismo cristal, y debido a que no hay evidencia de que los procesos reclamados difieran del proceso conocido en el estado de la técnica, se concluye que los cristales de rifamicina δ corresponden a los mismos agregados moleculares que se enseñan en la anterioridad D1. Por lo cual, los cristales rifamicina δ no son nuevos.

6.5. 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"*.

En el presente caso, la forma δ de rifaximina no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: "polimorfo de rifaximina denominado rifaximina δ caracterizado porque el contenido de agua está en el rango de 2,5% (p/p) a 6%, preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5% en donde dicho polimorfo δ tiene un difractograma de rayos X con picos en $5,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $6,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $7,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $8,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $8,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $10,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $10,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $11,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $12,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $17,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $17,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $17,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $18,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $18,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $19,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $21,0^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$; $21,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ grados 2θ " (Fl. 202).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas en los documentos D2 y D3, que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Un polimorfo cristalino de rifaximina	Cristales de	Enseña que el fenómeno de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

(rifaximina δ)	rifaximina (ejemplos 1 – 6)	polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos que corresponden a las intensidades relativas de los haces difractados conforme al diagrama DRX que se expresan en grados 2-theta (ver folio 202).	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos x es un método convencional.

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³⁾) 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 ⁴⁾ 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.
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.

3 http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

4 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada
Página 7 de 18

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de los 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 proporcione 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 una forma cristalina conocida.

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

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga cristales de rifaximina.

2. 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 los cristales de rifaximina revelados en D2 consiste en que el cristal reivindicado en la presente solicitud (polimorfo δ) presenta un patrón de difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 1 por los ángulos 2θ (Fl. 202). Adicionalmente la forma δ reclamada exhibe un contenido de agua entre 3% al 4,5% (p/p).

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

El solicitante anexa en la figura 1 del folio 176 el diagrama de difracción de rayos

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

X para el polimorfo δ de la rifaximina vs el diagrama de difracción de rayos X para el polimorfo α de la rifaximina, para el que además, presenta los datos de concentración máxima y área bajo la curva (Fl. 171) y argumenta que el polimorfo δ muestra una biodisponibilidad mayor que la de los polimorfos α y β del mismo compuesto, aunque la solubilidad del polimorfo δ sea intermedia a las formas α y β , señalando que el estado de la técnica divulga que la solubilidad de los compuestos anhidros es mayor que la de sus correspondientes hidratos (*Khakari y colaboradores, Termochiica Acta, 4995; 248:61-79*) y que la solubilidad se correlaciona con la biodisponibilidad.

Sin embargo, los datos presentados por el solicitante (Fl. 171) evidencian una forma cristalina de rifaximina conocida en el estado de la técnica (polimorfo γ) con mayor biodisponibilidad respecto de las formas α y β y en consecuencia, no hay evidencia de un efecto o propiedad diferente a lo conocido en el estado de la técnica.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en: ¿cómo obtener formas cristalinas de rifaximina alternativas con mayor biodisponibilidad respecto de las formas α y β ?

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

Según los datos suministrados por el solicitante, la forma "y" tiene buena absorción vía oral, lo cual anticipa formas cristalinas de rifaximina con buena biodisponibilidad oral y por lo tanto es posible concluir que los datos presentados no demuestran un avance técnico significativo en relación a las formas cristalinas previas, demostrando que el arte anterior enseñaba formas cristalinas de rifaximina con mayor biodisponibilidad respecto de las formas α y β .

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico:

Por otra parte, D3 (Fls. 180 a 184) enseña que el polimorfismo es una tarea rutinaria, dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse esta labor podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos, debido a que la transformación de un polimorfo en otro se presenta por procesos como compresión, pulverización, o por la mezcla con algunos excipientes. Por tal razón, es importante que dentro de un proceso de caracterización de un polimorfo se tengan en cuenta varios factores entre ellos las interacciones con los posibles auxiliares de formulación. Adicionalmente, el documento D3 señala que dentro de los estudios de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran: i) la cantidad de polimorfos que pueden llegar a configurarse, ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteado e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 181, Pág. 1913 ambas columnas).

Adicionalmente el documento D3 señala que entre las diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden variar propiedades como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras (Fl. 181).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por tanto una persona versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D2, el cual divulga la capacidad de la rifaximina de cristalizar se vería motivado a utilizar métodos como los revelados en el documento D3 (Fls. 181 a 184) para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos.

En ese orden de ideas es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la rifaximina que es “nuevo” por no encontrarse el reporte de los datos DRX. Sin embargo, no se puede concluir que tiene nivel inventivo porque la posibilidad de que rifaximina presentara diferentes formas cristalinas fue prevista en los documentos D2 y D3 y no hay evidencia de efecto técnico inesperado por el hecho de dilucidar un nuevo ordenamiento cristalino frente a los reportados en el estado de la técnica.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D2 frente la posibilidad de que la rifaximina presenta polimorfismo y utilizaría los métodos revelados en D3 para determinar la existencia del polimorfo δ reivindicado en la presente solicitud.

Por otra parte, la forma ϵ de rifaximina no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 3 se refiere a: “polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina ϵ caracterizado porque dicho polimorfo ϵ tiene un difractograma de rayos X con picos en $7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $7,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $8,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $12,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $14,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $16,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $18^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ grados 2θ ” (Fl. 202).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 3, y las reveladas en los documentos D2 y D3, que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3
Un polimorfo cristalino de rifaximina (rifaximina ε)	Cristales de rifaximina (ejemplos 1 – 6)	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos característicos que corresponden a las intensidades relativas de los haces difractados conforme al diagrama DRX que se expresan en grados 2-theta (ver folio 202).	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos x es un método convencional.

Al igual que para el polimorfo δ de rifaximina, el análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office⁵⁾) posición que ha adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

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 los 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 proporcione 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

5 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

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 una forma cristalina conocida.

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

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D2 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 3 porque divulga cristales de rifaximina

2. 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 3, y los cristales de rifaximina revelados en D2 consiste en que el cristal reivindicado en la presente solicitud (polimorfo ϵ) presenta un patrón de difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 3 y 4 por los ángulos 2θ (Fl. 202).

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

No hay evidencia de un efecto o propiedad adicional al reportado por el documento D2, puesto que, aunque en el capítulo descriptivo se afirma que el objetivo de las formas cristalinas δ y ϵ es la modulación de la absorción sistémica de la rifaximina y que específicamente la forma ϵ es de baja absorción oral (Fl. 39), la forma divulgada en el documento D2 presenta dentro de las ventajas técnicas asociadas una menor absorción oral (Pág. 5, renglones 6 – 11), al igual que la forma cristalina de la solicitud (Fl. 39 de la solicitud). De igual manera, los datos de biodisponibilidad suministrados en la solicitud en la tabla del folio 171 muestran que el polimorfo ϵ tiene una concentración máxima de $6,9 \pm 5,1$ ng/mL ($1,8$ ng/mL – $12,0$ ng/mL) a las 4 horas y los polimorfos α y β tiene una concentración máxima de $2,6 \pm 0,7$ ng/mL ($1,9$ ng/mL – $3,3$ ng/mL) y $1,1 \pm 0,6$ ng/mL ($0,5$ ng/mL – $1,7$ ng/mL) a las 4 horas respectivamente, y por lo tanto, el estado de la técnica preveía que algunas formas cristalinas presentaran baja absorción oral.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en: ¿cómo obtener formas cristalinas alternativas de la rifaximina con poca absorción oral?

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

El solicitante anexa en las figuras 2, 3 y 4 de los folios 67, 178 y 179 el diagrama de difracción de rayos X para el polimorfo rifaximina ϵ , para el que además, presenta los datos de biodisponibilidad (Fl. 52, Pág. 21 de la memoria descriptiva y Fl. 171) y argumenta que el polimorfo rifaximina ϵ es absorbido de manera despreciable por vía oral.

Al respecto es posible concluir, que los datos presentados no demuestran una menor biodisponibilidad oral del polimorfo rifaximina ϵ con respecto a las formas cristalinas conocidas (en especial α y β), ya que es conocido en D2 la poca absorción oral de estas formas y esto es evidenciado en los datos suministrados por el solicitante en la tabla del folio 171 que muestran que el polimorfo ϵ tiene una concentración máxima de $6,9 \pm 5,1$ ng/mL ($1,8$ ng/mL – $12,0$ ng/mL) a las 4 horas y los polimorfos α y β tienen una concentración máxima de $2,6 \pm 0,7$ ng/mL ($1,9$ ng/mL – $3,3$ ng/mL) y $1,1 \pm 0,6$ ng/mL ($0,5$ ng/mL – $1,7$ ng/mL) a las 4 horas respectivamente, y por lo tanto sus intervalos de concentración máxima se traslapan, demostrando que el arte anterior enseñaba formas cristalinas de rifaximina de baja absorción oral.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico:

Por otra parte, el documento D3 (Fls. 180 a 184) enseña que el polimorfismo es una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse esta labor podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos, debido a que la transformación de un polimorfo en otro se presenta por procesos como compresión, pulverización, o por la mezcla con algunos excipientes. Por tal razón, es importante que dentro de un proceso de caracterización de un polimorfo se tengan en cuenta varios factores entre ellos sus parámetros farmacocinéticos. Adicionalmente se conoce que debido a lo anterior dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran: i) la cantidad de polimorfos que pueden llegar a configurarse, ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la

Página 13 de 18

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

micronización o tableado, interacción con los componentes de la formulación y su biodisponibilidad (Fl. 181, Pág. 1913 ambas columnas).

Adicionalmente D3 enseña que entre las diferentes formas cristalinas de un compuesto pueden variar propiedades como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras que afectan su desempeño (Fl. 181).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por tanto una persona versada en la materia, conociendo lo divulgado en el documento D2, el cual divulga la capacidad de la rifaximina de generar cristales, se vería motivada a utilizar métodos conocidos y enseñados por el documento D3 (Fls. 181, 182 y 183) para identificar otras posibles formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos. Por lo tanto, no es posible concluir que la identificación del nuevo polimorfo envuelva actividad inventiva puesto que la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad y mostrado capacidad de generar cristales, de hecho, a la fecha de prioridad reivindicada se conocían 3 cristales de rifaximina. Por lo tanto, conociendo ampliamente las consideraciones teóricas y aplicaciones análogas muy próximas (D2) se observa que la identificación de otra forma cristalina caracterizada mediante la técnica de DRX, no presenta un avance técnico real porque el efecto técnico asociado fue previsto por el documento D2.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia que conoce la capacidad de generación de cristales de rifaximina según lo divulgado en el documento D2, tendría una motivación razonable en combinar las enseñanzas del documento D3 para llegar a la existencia del polimorfo rifaximina ϵ reivindicado en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de biodisponibilidad similares (poca absorción oral) a lo divulgado en el documento D2.

Ahora bien, el procedimiento reclamado en la solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 5 se refiere a: "Un proceso para la producción de rifaximina ϵ caracterizado por secar la rifaximina δ bajo vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a temperaturas más altas, en presencia o en ausencia de agentes secantes, por un tiempo entre 6 y 24 horas para obtener rifaximina ϵ (...)" (Fls. 202 y 203).

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 5, y las reveladas en los documentos D2 y D3, que representan el estado de la técnica:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

Características esenciales	D2	D3
Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5 para la producción de rifaximina ε	Procedimiento para preparar rifaximina por reacción de rifamicina O con exceso de 2-amino-4-metil piridina y posterior tratamiento con ácido ascórbico (Pág. 17, ejemplo 6)	Enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figura el método de preparación de cada forma.
secar la rifaximina δ bajo vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o a temperatura más altas, en presencia o en ausencia de agentes secantes, provisto que el secado prolonga el tiempo necesario con el fin de lograr la conversión a la forma ε	Se seca (Pág. 17, ejemplo 6)	

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 5 porque:

El documento D2 (Pág. 17, ejemplo 6) divulga cristales de rifaximina y un procedimiento para prepararlos.

El documento D3 enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figura el método de preparación de cada forma.

El proceso de la solicitud se diferencia del presentado en D2, en el secado de los cristales.

El efecto logrado con esta diferencia consiste en que se logra la conversión de éstos a la forma ε.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en “cómo modificar el proceso de D2 para obtener la forma cristalina ϵ de la rifaximina?”.

Sin embargo, el documento D3 enseña (Pág. 1916, columna 2) que habiéndose determinado que una molécula puede existir en forma cristalina, se establecen las condiciones para producir la forma cristalina, y de este modo mantener las condiciones de cristalización apropiadas para asegurar una materia prima uniforme.

El documento D3 también enseña que dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figura el método de preparación de cada forma (Fl. 181, Pág. 1913 ambas columnas).

La persona del oficio normalmente versada en la materia en vista del estado de la técnica en su totalidad, es decir, en vista de D2, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de las enseñanzas de D3 a la rifaximina (de la cual ya se tiene conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D2) y aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica del campo técnico ⁽⁶⁾, por lo que resultaría obvio para la persona de nivel medio versada en la materia técnica diseñar un procedimiento de preparación de dichas formas modificando parámetros adicionales en la reacción como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc., con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada.

Por lo cual, el procedimiento se considera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia y en consecuencia, carece de nivel inventivo.

Es oportuno aclarar que, contrario a lo afirmado por la solicitante, el rango de contenido de agua si se superpone con el contenido de agua de la rifaximina α , tal y como se puede observar en la reivindicación 9 del documento D1, que muestra un contenido de agua menor que un 4,5%, tal como se muestra en análisis de patentabilidad, por lo cual, es posible afirmar que el proceso de producción la rifaximina δ fue anticipado previamente por el documento D1, así como los parámetros de hidratación, por lo cual, no se considera nuevo.

En referencia al argumento de la solicitante, según el cual las enseñanzas

6() Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág. 1103 a 1143.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

generales de un libro de teoría básica no le sirven de punto de partida al técnico medio en la materia para obtener un proceso que permite elaborar de manera específica una forma cristalina de un compuesto, es importante aclarar que dichos documentos, si bien no son punto de partida, si constituyen una enseñanza importante para obtener una forma cristalina y su proceso de elaboración, considerando que el conocimiento específico (en este caso el documento D2) enseña la capacidad de un compuesto de generar aglomerados cristalinos y por lo cual el técnico medio versado en la materia tendría una motivación razonable en utilizar los conocimientos de un libro de teoría básica para obtener formas cristalina alternativas con sus correspondientes procesos de elaboración.

Por otra parte, es importante aclarar que el documento D3 enseña que la biodisponibilidad está correlacionada con la solubilidad del fármaco y la solubilidad está correlacionada, a su vez, con el nivel de hidratación, tal como lo argumenta el solicitante; sin embargo, la biodisponibilidad también se correlaciona con otros parámetros (tamaño de partícula, entre otros). En consecuencia, para la persona versada en la materia era previsible que los polimorfos δ y ϵ , al mostrar niveles de hidratación diferentes, presentarían niveles de biodisponibilidad proporcionales a sus niveles de hidratación, tal como se evidencia en los datos suministrados por el solicitante (Fls. 171 y 172), porque de hecho, el estado de la técnica indica que para polimorfos alternativos de rifaximina (Págs. 4 y 5 de D1 rifaximina α , β y γ) se presentan diferentes grados de hidratación y al conocer, conforme lo establece el documento D3, que la hidratación se correlaciona con los parámetros de solubilidad del fármaco y con la biodisponibilidad, era de esperarse que las modificaciones en la hidratación de los polimorfos δ y ϵ originaran diferencias en el nivel de absorción del ingrediente activo y por lo tanto, en su biodisponibilidad.

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 doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, quien actúa en calidad de 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 δ y ϵ de rifaximina y proceso para obtenerlas".

Página 17 de 18

Al contestar favor indique el número
de radicación que se indica a continuación:
Cod Verificación: 601553379

S Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5737020
Call Center 5920400. Línea gratuita Nacional 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 36570

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/07-86429

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

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C. el 15 Jun 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


CARMEN LILIA VALDERRAMA ROJÁS

Doctora
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
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: María Del Pilar Obando Patiño ✓
Revisó: Consuelo Leguizamon Leguizamon ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓