



No. 06-023325- -00010-0000

Fecha: 2011-12-29 15:25:00

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 4

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

1

P-760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. 06.023.325

Solicitud de patente a nombre de **ALFA WASSERMAN S.P.A.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **ALFA WASSERMAN S.P.A.** domiciliada en Alanno, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 17079 notificado por fijación en lista el 28 de octubre de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2535, me permito manifestar:

1. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por la anterioridad EP 0161534 (en adelante D1) y por el libro "Remington Farmacia" (en adelante D2). De acuerdo con el examinador, la anterioridad D1 ya enseñaba un método de purificación de rifaximina en una mezcla de agua en etanol por lo cual, a la luz de lo divulgado por la presente solicitud, se puede inferir que la anterioridad D1 ya obtenía una forma cristalina y el experto medio solo tendría que realizar ajustes menores para obtener otras formas. A su vez, la anterioridad D2 ya enseñaba que la solubilidad de un compuesto se ve directamente afectada por su forma polimórfica. Por lo tanto, para el experto medio sería obvio combinar las enseñanzas de D1 y D2 con para obtener la materia objeto de la presente solicitud.

En primer lugar, llama la atención del solicitante la siguiente afirmación hecha por el examinador: "... D1 (ejemplos 1, 4, 6-7) ya enseñaba de manera clara y directa 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 de la sustancia en estudio". Es necesario anotar que la anterioridad D1 no enseña ni sugiere que el proceso allí empelado lleve a la obtención de un polimorfo de ningún tipo. La supuesta naturaleza polimórfica del resultado del proceso de la anterioridad D1 solo es evidente a la luz de lo divulgado por la presente solicitud, lo cual indica que el examinador está haciendo un estudio retrospectivo del arte previo, lo cual es inaceptable.

P-760

Como se puede observar, el documento D1 enseña un proceso para la síntesis de rifamicina. En la página 5, tercer párrafo, se establece que el proceso allí descrito representa una mejora significativa en comparación con otros métodos del estado del arte. De hecho, la rifamicina O, que es producto comercial, se empela como sustrato inicial de rifamicina. También se establece en el último párrafo de la página 5 de D1 que la rifamicina O reacciona bajo condiciones suaves con una 2-minopiridina seleccionada de fórmula III en un solvente o sistema de solventes apropiado, a partir del cual mediante técnicas conocidas para el experto en la materia se recuperan los productos deseados, donde R1 y R2 tienen la definición que se da anteriormente y R es acetilo, con rendimientos que varían entre alrededor de 60% y alrededor de 90%, calculados a partir de la rifamicina O inicial.

Partiendo de D1, el problema objetivo a resolver por la invención en estudio era como proporcionar formas polimórficas de rifaximina. Como solución al problema, se proporciona rifaximina α , β y γ , así como un proceso para la producción de rifaximina α , β y γ . La pregunta que debe hacerse el examinador es si resulta obvio o no llegar a la rifaximina α , β y γ , y a un proceso para su preparación partiendo de la anterioridad D1.

La materia objeto de la presente solicitud difiere de lo divulgado en D1, en el hecho que en la presente solicitud es donde se descubre la forma polimórfica de rifaximina, en particular la rifaximina α , β y γ , y en que se desarrolla un proceso para la obtención de la rifaximina α , β y γ . En base a la información dada en D1, no es posible establecer que existan las formas cristalinas α , β y γ , y menos aún un proceso para obtenerlas a menos que, como se establece arriba, se realice un estudio retrospectivo de la solicitud.

La anterioridad D1 menciona en la página 10 que se puede llevar a cabo una cristalización del compuesto y que el compuesto puede ser purificado por cristalización partiendo de solventes o sistemas de solventes apropiados. La definición que se da respecto a la cristalización en D1 es demasiado genérica como para que el experto medio pueda determinar si se trata de un polimorfo o simplemente de un proceso de cristalización como se conocen comúnmente en el arte. De hecho, el aparte citado de D1 no menciona absolutamente nada que permita determinar el resultado de dicho proceso de cristalización. Por lo tanto, la suposición del examinador carece de sustento en la anterioridad D1 y demuestra claramente el estudio retrospectivo de la solicitud.

Por el contrario, la presente solicitud que reclama un proceso que lleva a la obtención de rifaximina α , β y γ , y a un proceso de cristalización específico, bajo condiciones específicas de tiempo y temperatura a las cuales se lleva a cabo tanto

la cristalización como el secado. Dicho proceso comprende particularmente un paso de lavar el sólido con agua, paso que junto con las condiciones específicas de tiempo y temperatura no puede derivarse de la divulgación genérica dada en D1 respecto a la cristalización del compuesto de rifaximina. En base a las descripciones genéricas respecto a la cristalización del compuesto de rifaximina, sería completamente imposible predecir que formas cristalinas de rifaximina se obtienen, si acaso se obtiene alguna, cosa que no se aclara en D1, ni como se puede obtener y diferenciar entre sí. Puesto que la rifaximina es un compuesto altamente hidrofóbico, lo cual significa que es muy poco soluble en agua, en el mejor de los casos se podría esperar que las formas polimórficas existan en forma sólida, pero no sería de ningún modo obvio que puedan existir formas polimórficas hidratadas de rifaximina (tal como la rifaximina α).

Más aún, la presente solicitud describe un proceso para obtener solo ciertas formas de rifaximina deseadas con las características de solubilidad y biodisponibilidad requeridas para ser usadas in vivo.

En D1 solo se describen algunos solventes para cristalizar rifaximina, pero en todos ellos puede haber uno o más solventes orgánicos para mantener la rifaximina en solución antes de que tenga lugar la cristalización, mientras que el agua, en caso de ser usada, cubre el papel de un anti-solvente para promover la precipitación. Bajo estas condiciones, una persona con habilidad en el arte esperaría que moléculas o solventes podrían entrar en la red cristalina en lugar de las moléculas del anti-solvente. De hecho, el agua no entra espontáneamente en la red cristalina de la rifaximina. Solo mediante un delicado proceso, en particular uno que comprende un lavado cuidadoso y extensivo del material con agua, fue posible reemplazar las moléculas de solvente con las de agua en la estructura cristalina.

El uso del anti-solvente para lavar el material solvente de la estructura cristalina de la rifaximina habría sido considerado por una persona con habilidad en la materia como algo contrario a la purificación de la rifaximina, ya que se espera que ésta operación reduzca la pureza del material sólido promocionando la precipitación de impurezas. Se hace énfasis en que la rifaximina se administra a humanos como ingrediente activo de medicamentos; en tales casos las autoridades sanitarias requieren un nivel muy alto de estándares de pureza de los ingredientes activos. Por consiguiente, en base a D1 no habría motivación para tomar el riesgo de reducir la pureza de la rifaximina aplicando un proceso de cristalización que involucra el paso de lavar el sólido con agua sin tener el propósito de obtener rifaximina α , β o γ .

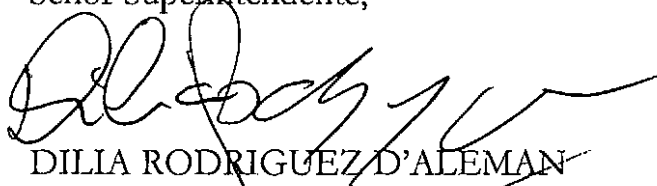
En cuanto a la anterioridad D2, el solicitante considera que es inaceptable

extrapolar las enseñanzas de dicho documento para obtener los compuestos de la presente solicitud. Si bien es cierto que las enseñanzas de dicho documento forman parte del conocimiento general del experto medio en la materia, existe una gran diferencia entre saber que la forma cristalina afecta la solubilidad y determinar cuáles son las mejores formas cristalinas para lograr los efectos de solubilidad deseados. La anterioridad D2 no anticipa si la forma α de rifaximina será más o menos soluble que la forma β o la forma γ , por lo que no es claro exactamente de qué forma el experto medio combinaría las enseñanzas de D1, que no dicen nada sobre formas polimórficas de rifaximina, con las de D2, que no anticipan nada sobre la solubilidad de las formas α , β y γ , para obtener la invención reclamada en la solicitud en estudio.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de nivel inventivo respecto la composición y el método expuestos de la presente solicitud. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (el subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,


DILLA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824
Cód. 008