

175 17A

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-023325- -00008-0000

Fecha: 2009-08-24 15:32:49 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

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. 6129 notificado por fijación en lista el 29 de mayo de 2009, relacionado con el concepto técnico de fondo No., me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se modifican las reivindicaciones 13-20 para eliminar toda referencia a un uso.

En cuanto a esta modificación, me permito decir que la misma no amplía de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realiza con el ánimo de superar la objeción de claridad planteada por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad del término "rifaximina cruda" empleado en las reivindicaciones. El solicitante acepta la objeción presentada y modifica el termino en cuestión, cambiándolo por "rifaximina sin procesar".

3. Novedad

El examinador hace referencia a la novedad de la solicitud, argumentando que las anterioridades D1 y D2 ya divulgaban las características esenciales de la invención. Sin embargo, los argumentos presentados por el examinador no son totalmente claros respecto a si el arte previo afecta o no la novedad de la solicitud, o si el examinador esta aceptando que la solicitud es de hecho novedosa por sobre el arte previo, pues aún cuando reconoce que existen diferencias entre la invención y lo reportado en D1, D2 y D3 no concluye que estas sean suficientes para reconocer la novedad del objeto reivindicado en la solicitud en estudio. Por lo tanto, en vista de la ambigüedad de las declaraciones del examinador, el solicitante presenta los siguientes argumentos relacionados con la novedad de la solicitud.

En primer lugar, cabe recordar que la novedad solo se ve afectada si **todas y cada una de las características** de la invención se encuentran contenidas en el estado de la técnica. No basta con que algunas de las características se compartan entre las dos solicitudes, sino que debe ser posible identificar absolutamente todos los elementos reivindicados para poder afirmar que una invención carece de novedad.

En este sentido, me permito manifestar que el artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.

Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada anteriormente, la invención no se considera como nueva si está "*comprendida*" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la ***totalidad del invento y no a alguno o a algunos de los componentes***. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que **TODA ELLA**, ha de estar contenida en el "*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*" como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo 11, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Esto se conoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis íntegro mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y las anterioridades D1 y D2.

Es necesario resaltar que el examinador esta considerando los aspectos generales de la invención, sin tener en cuenta que son las particularidades las que conceden la novedad.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica, no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Por lo tanto, como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios; y

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual

177 176

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

3

habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante esté comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede como se demuestra a continuación.

En D1 se divulga la intención de llevar a cabo la cristalización de la rifaximina, pero no hay evidencia alguna que indique que el proceso aplicado fue exitoso. De hecho, no existe evidencia real que el material sólido proveniente del proceso sea cristalino. La única evidencia real que existe en D1 es que el compuesto se obtiene en forma sólida, pero esto no implica que el material sólido se encuentre en forma cristalina.

La cristalización es un proceso para formar cristales de un sólido a partir de una solución. Un cristal se define como un sólido en el cual los átomos, moléculas o iones que lo constituyen están empaquetados en un patrón ordenado y repetitivo que se extiende en las tres dimensiones espaciales. El material que carece de un orden a largo plazo se denomina no cristalino, y puede ser clasificado como material amorfo, vítreo o vídrio. La cristalización no es un proceso inevitable y es bien sabido en el estado de la técnica que no todos los procesos que buscan la cristalización son exitosos. De hecho, existen procesos de cristalización tan complejos que deben ser realizados en gravedad cero a pesar de que utilizan solventes y métodos conocidos.

En el caso del material en polvo, en particular cuando el polvo está constituido por partículas finas, tal como es el caso de la rifaximina, la cristalinidad del material solo puede determinarse por medio de técnicas analíticas apropiadas, tal como por ejemplo la medición de la difracción de rayos X. En el caso de un polvo de partículas finas la simple inspección visual del material no da ninguna información confiable acerca de la cristalinidad del mismo.

En la literatura científica, la cristalización también se reporta como una técnica de separación con el objetivo de obtener un material de una solución o de obtener un material purificado. En este respecto el término "precipitación" puede emplearse como un sinónimo. En ambos propósitos la naturaleza del material que viene del denominado proceso de cristalización, en otras palabras un material cristalino o no cristalino, es irrelevante.

En D1 la cristalización se menciona solo con el fin de obtener los dos propósitos antes mencionados:

- i) como una alternativa a la extracción de rifaximina por medio de solventes orgánicos para recuperarla después de la reacción, según lo establecido en la página 10, líneas 9 – 12 de D1; y
- ii) para obtener material de rifaximina purificado de ser necesario, según la página 10, líneas 13-15 de D1.

178 177

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

4

La obtención de estos dos objetivos se logra, en el primer caso, llegando a la rifaximina sólida separada de la solución y, en el segundo caso, produciendo rifaximina de suficiente pureza. En ninguno de los casos se estaba considerando la cristalinidad.

Las dificultades al momento de obtener la rifaximina cristalina también pueden deducirse del escrito de Brufani, M y colaboradores "X-ray cristal structure of 4-deoxy-3'-bromopyridol[1',2'-1,2]imidazo[5,4-c]rifamycin S." en J. Antibiot. 1984, 37(12), 1623-1627, en donde para elucidar la estructura de la rifaximina es necesario hace un análogo de bromo de la rifaximina, ya que es bien sabido que la presencia de átomos pesados mejora la posibilidad de cristalizar compuestos.

Al no dar evidencia de la existencia de rifaximina cristalizada, D1 no puede proporcionar ninguna información sobre la existencia del polimorfismo de la rifaximina y, menos aún, una descripción de los polimorfos de rifaximina. Adicionalmente, el solicitante le requiere al examinador considere el hecho que la rifaximina- α , rifaximina- β y la rifaximina- γ son tal debido a que durante la preparación se mantiene un determinado contenido de agua, lo cual es importante con el fin de hacer posibles las estructuras cristalinas. Debido a esta evidencia:

- D1 no enseña las condiciones específicas de tiempo y temperatura y a partir de este documento es totalmente impredecible el tipo de forma cristalina de rifaximina que puede existir, cómo se obtiene y como se diferencia una de otra. Las formas α , β y γ de la presente invención son todas formas hidratadas. Las formas hidratadas no son obvias y, como lo describe Rodriguez y colaboradores en "Advance Drug Delivery Reviews 56" (2004), 241-274, **las condiciones para obtener las formas hidratadas deben se halladas.**

El solicitante observa que D1 y D2 no son contrarias al uso de agua en la cristalización de la rifaximina y que estos documentos no divulgan una falla debido a la presencia de agua en la cristalización, pero la simple presencia de agua en el sistema no es razón suficiente para esperar la formación de un hidrato, debido a que hay compuestos los cuales, aunque son solubles y se cristalizan en agua, no forman hidratos. Es la actividad del agua en el medio o en el ambiente lo que determina si se forma una estructura hidratada particular. La predicción de la formación de hidratos de un compuesto y el número de moléculas de agua o solvente incorporadas en la red cristalina de un compuesto es compleja y difícil. Cada compuesto sólido responde de manera única a la posible formación de hidratos, por lo que no se pueden hacer generalizaciones para una serie compuestos relacionados. Ciertas formas y características moleculares favorecen la formación de cristales sin solvente; estos compuestos tienden a estabilizarse por un empaquetamiento eficiente de las redes cristalinas, en tanto que otras formas cristalinas son más estables en presencia de agua y/o solventes (Vippagunta y colaboradores, en Adv. Drug Delivery Rev. 48, (2001), 3-26).

Las formas hidratadas de rifaximina deben considerarse nuevas y nunca antes divulgadas. Es importante recalcar sustentando la novedad que, con el fin de generar

179/178

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

5

hidratos de rifaximina, fue necesario aplicar una aproximación no convencional tal como la modulación de la hidratación del material sólido y no a través de métodos más convencionales tales como probar las condiciones de hidratación, solventes, temperaturas, semillas, etc.

Nunca antes se divulgó que los hidratos de rifaximina pudieran existir y, ya que la rifaximina es un compuesto altamente hidrofóbico, con muy baja solubilidad en agua, sería más fácil esperar obtener anhídridos o solvatos de rifaximina. Puesto que sus compuestos hidratados conocidos son menos solubles que las formas anhidras correspondientes, al generar la nueva clase de rifaximina, los hidratos de rifaximina, también se modificaron las propiedades y el potencial farmacológico de la rifaximina.

En este respecto, es necesario resumir los puntos más importantes:

- Antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud la existencia de formas polimórficas de rifaximina no había sido descubierta o supuesta.

- En base a la información proporcionada por D2 y D1, una persona con habilidad en la materia no podría predecir la existencia de formas polimórficas de rifaximina como hidratos, siendo la rifaximina un compuesto altamente hidrofóbico.

- Nada de la información contenida en D1 o D2 le permite a la persona con habilidad en el arte predecir que se pueden obtener formas polimórficas de rifaximina modulando la hidratación del material sólido.

- En base a la información suministrada por D1 y D2 una persona con habilidad en la materia no podría predecir la posibilidad de modificar el nivel de absorción in-vivo de la rifaximina simplemente modificando su cristalinidad.

- La aproximación adoptada para generar las formas polimórficas de rifaximina en la presente solicitud no es convencional, ya que tales formas han sido obtenidas modulando la hidratación del material sólido y no por medio de métodos convencionales tal como modificar las condiciones de cristalización.

- Como bien indica el examinador, ninguno de los documentos citados presenta los patrones de difracción de rayos X definidos en la reivindicación 1.

Solo con el conocimiento proporcionado por nuestra invención, una persona con habilidad en el arte sería capaz de controlar el proceso seleccionando los parámetros con el fin de obtener la forma polimórfica deseada con las características elegidas. Más aún, solo con la selección de los parámetros físicos tales como la humedad residual y el solvente orgánico residual, existe la certeza de obtener el mismo producto a través de un proceso predecible.

180 179

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

6

4. Nivel Inventivo

De igual manera, el examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud a la luz de lo divulgado por las anterioridades D1 a D3. Al respecto, el solicitante quisiera enfatizar como, al generar las formas polimórficas hidratadas se han modificado significativamente las propiedades del compuesto.

D2 describe derivados de rifamicina obtenidos de acuerdo con D1 y en el ejemplo 6 de D2 se señalan los resultados de unas pruebas en animales, los resultados de las cuales se resumen en el primer párrafo de la columna 5 de D2.

Esto significa que, de acuerdo con la evidencia dada por el documento D2, los compuestos obtenidos de acuerdo con el método de D1 tienen un rango de C_{max} que esta restringido de $0,1 \mu\text{g/ml}$ a $0,2 \mu\text{g/ml}$ en suero después de su administración oral. Los valores de C_{max} de dichos compuestos pueden alterarse dependiendo solo de las condiciones de ayuno y el valor terapéutico potencial de la rifaximina depende de sus valores de C_{max} in-vivo.

Al comparar los datos biológicos obtenidos del compuesto de acuerdo con D1 y D2 con los datos biológicos de la rifaximina de acuerdo con la presente invención en la tabla 1, es inmediatamente evidente que las formas α , β y γ de la rifaximina tienen propiedades farmacológicas diferentes de los compuestos obtenidos de acuerdo con D1 y D2. La rifaximina alfa tiene un valor de C_{max} de solo $2,6 \text{ ng/ml}$. Esta comparación muestra que la rifaximina sólida obtenida de acuerdo con el arte previo y la rifaximina reivindicada en la presente solicitud son dos materiales diferentes y que las rifaximinas α , β y γ de acuerdo con la presente solicitud tienen cinéticas de absorción que no podrían esperarse en base a la cinética de absorción de la rifaximina obtenida mediante lo divulgado por D1.

De hecho, las formas polimórficas de rifaximina descritas en la presente solicitud las cuales muestran rangos en los valores de sus parámetros de biodisponibilidad significativamente diferentes a los reportados en la anterioridad D2, deben ser consideradas desde el punto de vista terapéutico tanto novedosas como inventivas y útiles. El logro obtenido por la presente invención al ser capaz de modificar la biodisponibilidad de la rifaximina debe considerarse una mejora técnica significativa en comparación con D1 y D2, ya que ahora es posible obtener un beneficio mejorado para los pacientes al tratarlos con una forma polimórfica oportuna de rifaximina, seleccionada de entre las desarrolladas por el solicitante, con la intención de optimizar el balance entre la efectividad de la terapia con la llegada de posible eventos adversos.

Una forma de rifaximina con un mayor nivel de absorción al descrito en D2, tal como la forma γ con un C_{max} de $0,668 \mu\text{g/ml}$ es predeciblemente más efectiva contra microorganismos intensos, por ejemplo bacterias como Shigella, Salmonella y Campylobacter las cuales al estar localizadas en la mucosa interna pueden ocultarse de la acción de formas de rifaximina con menor tasa de absorción.

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

7

Una forma de rifaximina con una absorción despreciable, tal como la forma α con valores de $C_{\max}$ de 0,0026 $\mu\text{g/ml}$ es predeciblemente efectiva con eventos muy limitados o inexistentes si los microorganismos patógenos están bien expuestos a la colocación de la rifaximina en el lumen intestinal, tal como la *E. coli*.

Una forma polimorfica de rifaximina con una muy mala absorción, tal como la forma β con un $C_{\max}$ de 0,0011 $\mu\text{g/ml}$, aun menos que forma α .

La patologías severas pueden requerir una droga más eficaz, aun si se presentan efectos colaterales; por el contrario, drogas menos eficaces pero más seguras puede resultar adecuadas para tratar patologías moderadas. Entre los posibles efectos adversos asociados con el uso de la rifaximina que son de particular relevancia está la inducción de las bacterias a la resistencia a los antibióticos. Esto es importante en relación a la terapia contra la tuberculosis, puesto que cualquier droga que cree resistencia afecta la eficacia de la terapia con la rifampicina, como resultado de una resistencia cruzada.

En este respecto, las formas polimórficas α y β de rifaximina, que se absorben mucho menos que las de D1 o D2, son muy importantes por no inducir la resistencia selectiva de bacterias patógenas, que es uno de los eventos adversos más críticos de los antibióticos adsorbidos y particularmente en este caso donde la rifaximina puede escoger especies resistentes de *M. tuberculosis* e inducir la resistencia cruzada a la rifampicina. Con el fin de evitar este efecto negativo, es crucial tener un control sobre las cantidades de rifaximina que son absorbidas.

Concluimos, entonces, que las formas polimórficas de rifaximina de la presente invención, las cuales exhiben valores de $C_{\max}$ notoriamente diferentes a los descritos en D2, **no deben considerarse obvias** ya que ninguna forma polimórfica de rifaximina es anticipada o supuesta en ninguno de D1 o D2 y estos resuelven problemas técnicos para dar una forma de rifaximina con una biodisponibilidad diferente.

Nunca antes se divulgó que la biodisponibilidad de la rifaximina pudiera modificarse en base a sus propiedades cristalinas. En este respecto, es importante mencionar que, antes de la presente invención, la no absorción de la rifaximina era considerada una propiedad intrínseca de la misma. Brufani y colaboradores reportan en *J. Antibiot* (Tokio), 1984 Dec: 37(12):1623-7, en la página 1622 que "... Al asumir que las rifamicinas son generalmente absorbidas por difusión pasiva, la presencia de nitrógenos cargados en los derivados de piridoimidazo rifamicina SV [entre los que se encuentra la rifaximina] puede ser responsable de la deficiente absorción de estas drogas, ya que la presencia contemporánea de hidroxilos fenólicos significa que estas drogas son ionizadas en todos los valores de pH del tracto gastrointestinal, y son muy polares para cruzar las membranas lipoides eficientemente...". Así mismo, Cellai y colaboradores establecen en *Mol. Pharmacol.* 1985; 27(1): 103-2 que "...se asume que las rifamicinas son generalmente absorbidas por difusión pasiva, la presencia de dos nitrógenos cargados opuestamente [en los análogos de rifamicina], junto con la presencia de hidroxilos fenólicos, significa que estas moléculas se ionizan a todos los valores de pH que se encuentran a lo largo del tracto gastrointestinal, lo que a su vez previene la absorción...". Por último Cellai y colaboradores establecen en *Farmacol.*

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

8

1989; Feb; 44(2):97-107, también establecen en la página 106 que "... Los compuestos (I-IV) [el compuesto II es rifaximina] *dotados de una hidrofiliidad muy baja, **fallan en pasar la barrera de absorción oral...***".

Lo anterior claramente indica que en el estado de la técnica, la falta de absorción in-vivo de la rifaximina se relacionaba con las propiedades químicas de las moléculas y no con la cristalinidad del material sólido. El que la existencia de formas polimórficas de rifaximina dependan del nivel de hidratación del material sólido, así como también la modificación de la absorción in-vivo era completamente inesperado. En este orden de ideas, se han proporcionado muchos argumentos para demostrar que el arte previo representado por D1 y D2 no compromete la altura inventiva de la solicitud.

En procura de puntualizar cada argumento, el solicitante quisiera enfatizar nuevamente los siguientes puntos:

- D1/D2 no demuestran que la rifaximina pueda existir en forma cristalina;
- D1/D2 no divulgan ninguna forma cristalina de rifaximina;
- D1/D2 no divulgan ninguna forma cristalina de rifaximina α , β o γ ;
- D1/D2 no divulgan ningún proceso para obtener rifaximina cristalina con seguridad;
- D1/D2 no sugieren o divulgan la existencia de hidratos de rifaximina;
- D1/D2 no enseñan ningún proceso para obtener hidratos de rifaximina;
- D1/D2 no proporcionan la posibilidad de modular la absorción de la rifaximina en la cura de diferentes infecciones;
- La formas polimórficas de rifaximina son claramente diferenciables, obtienen diferentes ventajas en términos de eficacia, particularmente:
 - en caso de infecciones severas debido a patógenos invasivos, se prefiere la forma γ ;
 - en caso de infecciones de patógenos menos invasivos se prefiere la forma β ;
 - en caso de patógenos no invasivos se prefiere la forma α .

Al considerar la eficacia general de las formas polimórficas de rifaximina, el que la reducción de los efectos adversos sea proporcional al nivel de absorción debe ser tenido en cuenta. Las formas polimórficas de la presente invención son formas únicas y novedosas de rifaximina caracterizadas por parámetros de biodisponibilidad que diferencian estas formas de cualquier otra en el estado del arte y entre ellas mismas.

183 182

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

9

Estas formas novedosas de rifaximina deben considerarse también inventivas pues constituyen herramientas terapéuticas que no se encontraban disponibles anteriormente.

Por último, la anterioridad D3 se refiere a derivados de 3-formilrifamicin SV, un compuesto diferente a la rifaximina. La diferencia desde el punto de vista químico y estructural es tan significativa que cualquier consideración para obtener formas cristalinas de dichos compuestos no puede ser considerada arte previo para la rifaximina. Por lo tanto, dicha anterioridad no debe ser tenida en cuenta.

En resumen, me permito decir que gracias a los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, unidad de invención y novedad respecto la composición expuesta en el capítulo reivindicatorio. 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,

DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
CC. 41.654.882 de Bogotá
TP 20824

189 183

REIVINDICACIONES

1.- Un polimorfo α 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 2θ de 6.6°; 7.4°; 7.9°; 8.8°; 10.5°; 11.1°; 11.8°; 12.9°; 17.6°; 18.5°; 19.7°; 21.0°; 21.4°; 22.1°.

2.- Un polimorfo β de rifaximina, caracterizado porque presenta un contenido de agua mucho mayor que un 4.5%, preferiblemente comprendido entre 5.0% y 6.0%, y por un difractograma de polvo por rayos X que presenta picos en valores de ángulos de difracción 2θ de 5.4°; 6.4°; 7.0°; 7.8°; 9.0°; 10.4°; 13.1°; 14.4°; 17.1°; 17.9°; 18.3°; 20.9°.

3.- Un polimorfo γ de rifaximina, caracterizado por un contenido de agua entre 1.0% y 2.0% y por un difractograma de polvo por rayos X que presenta un perfil fundamentalmente amorfo y pocos picos significativos en valores de ángulos de difracción 2θ de 5.0°; 7.1°; 8.4°.

4.- Un procedimiento para la producción de las rifaximinas α , β y γ , caracterizado porque un equivalente molar de rifamicina O reacciona con un exceso de 2-amino-4-metilpiridina, preferiblemente de 2.0 a 3.5 equivalentes molares, en una mezcla de solventes compuesta de agua y alcohol etílico en una relación volumétrica de entre 1:1 y 2:1, por un período de tiempo entre 2 y 8 horas, a una temperatura entre 40 °C y 60 °C; la mezcla de reacción se trata a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, alcohol etílico y ácido clorhídrico acuoso concentrado; después se lleva a pH 2.0 con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico, se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con la misma mezcla de solventes de agua/alcohol etílico como se usa en la reacción anterior, se purifica la rifaximina cruda por disolución en alcohol etílico a una temperatura que comprende entre 45 °C y 65 °C; se realiza la precipitación por adición de agua, preferiblemente en cantidades en peso entre 15% y 70% a la cantidad en peso del alcohol etílico usado para la disolución; se disminuye la temperatura de la suspensión a un valor entre 0 °C y 50 °C bajo agitación por un período de tiempo entre 4 y 36 horas; y finalmente se realiza la filtración de la suspensión, lavando el sólido resultante con agua y secándolo bajo vacío o bajo condiciones de presión normal, con o sin un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C, por un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

5.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4 para la preparación de rifaximina α , caracterizado además porque, después de la adición de agua a la solución de etanol rifaximina cruda, la temperatura se disminuye a un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización; se agita la suspensión resultante a una temperatura que comprende entre 40 °C y 50 °C por

185 184

un período de tiempo entre 6 y 24 horas, se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo entre 15 minutos y una hora, entonces se filtra, y se seca el sólido resultante hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4.5%, preferiblemente entre 2.0% y 3.0%.

6.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4 para la producción de rifaximina β , caracterizado además porque, después de la adición de agua a la solución de etanol rifaximina cruda, la temperatura se disminuye a un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización, 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, se enfría la suspensión a 0 °C por un período de tiempo entre 15 minutos y una hora, entonces se filtra, y se seca el sólido resultante hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4.5%, preferiblemente entre 5.0% y 6.0%.

7.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 4 para la producción de rifaximina γ , caracterizado además porque, después de la adición de agua a la solución de etanol rifaximina cruda, la temperatura se disminuye hasta un valor entre 28 °C y 32 °C con el fin de iniciar la cristalización, se enfría la suspensión resultante a 0 °C aproximadamente y se mantiene ahí con agitación, por un período de tiempo que comprende entre 6 y 24 horas, entonces se filtra y se seca el sólido resultante hasta alcanzar un contenido de agua entre un 1.0% y 2.0%.

8.- Un procedimiento para la preparación de rifaximina α , caracterizado porque se suspende la rifaximina γ en una mezcla de solventes de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3; se calienta la suspensión a una temperatura entre 38 °C y 50 °C y se mantiene a esta temperatura, bajo agitación, por un período de tiempo entre 6 y 36 horas, se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua y se seca hasta alcanzar un contenido de agua menor que un 4.5% preferiblemente entre 2.0% y 3.0%.

9.- Un procedimiento para la preparación de rifaximina β , caracterizado porque se suspende la rifaximina γ en una mezcla de solventes que consta de alcohol etílico/agua en una relación volumétrica de 7:3, se calienta la suspensión a una temperatura entre 38 °C y 50 °C y se mantiene a esta temperatura, bajo agitación, por un período de tiempo entre 6 y 36 horas, se filtra la suspensión, se lava el sólido resultante con agua y se seca hasta alcanzar un contenido de agua mayor que un 4.5%, preferiblemente entre 5.0% y 6.0%.

10.- Un procedimiento para la preparación de rifaximina γ , caracterizado porque se disuelve rifaximina α o β en alcohol etílico a una temperatura entre 50 °C y 60 °C, se agrega agua desmineralizada hasta alcanzar una relación volumétrica de alcohol etílico/agua igual a 7:3, se enfría la solución a 30 °C bajo agitación fuerte y se enfría la suspensión resultante a 0 °C, y se

1786 185

mantiene a esta temperatura por un período de tiempo entre 6 y 24 horas, se filtra y se lava el sólido resultante con agua y se seca hasta alcanzar un contenido de agua menor que 2.0%.

11.- Un procedimiento para la preparación de rifaximina β , caracterizado porque se mantiene la rifaximina α en un ambiente con una humedad relativa mayor que un 50% por un período de tiempo entre 12 y 48 horas.

12.- Un procedimiento para la producción de rifaximina α , caracterizado porque se seca la rifaximina β bajo presión atmosférica, o bajo vacío, o en presencia de un agente de secado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105 °C por un período de tiempo entre 2 y 72 horas.

13.- Una composición farmacéutica que comprende una o más formas de rifaximina seleccionadas entre una forma α o una forma β o una forma γ o mezclas de las mismas con un portador farmacéuticamente aceptable.

14.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque es para la preparación de medicamentos para uso oral.

15.- La composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 13 a 14 caracterizada porque las preparaciones para medicamentos de uso oral se seleccionan de tabletas con o sin recubrimiento, cápsulas de gelatina dura o blanda, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, hojas de oblea, pelets y polvos en empaques sellados.

16.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizada porque es para preparación de medicamentos para uso tópico.

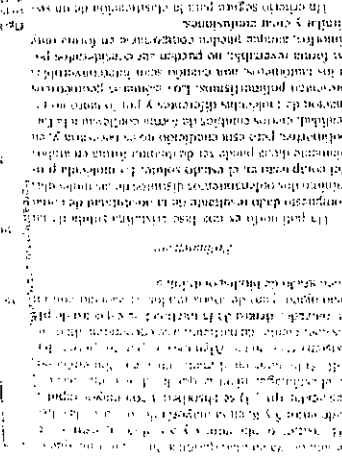
17.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizada porque las preparaciones para uso tópico se seleccionan de ungüentos, pomadas, cremas, geles y lociones.

18.- Una composición farmacéutica que contiene esencialmente rifaximina α .

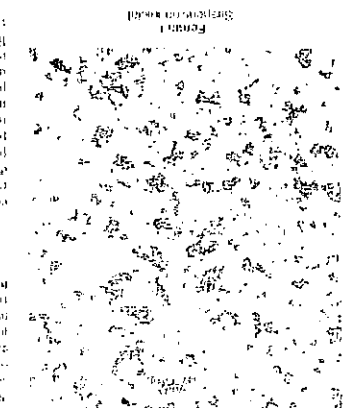
19.- Una composición farmacéutica que contiene esencialmente rifaximina β .

20.- Una composición farmacéutica que contiene esencialmente rifaximina γ .

Figure 1 consists of two schematic diagrams, (a) and (b), illustrating experimental setups. Diagram (a) shows a vertical column of water. A laser beam is directed horizontally through the center of the column. A camera is positioned to the right of the column, aimed at the laser beam. Diagram (b) shows a horizontal container of water. A laser beam is directed vertically through the center of the container. A camera is positioned above the container, aimed at the laser beam.



1. H_2O and H_2O_2 are both polar molecules. H_2O is more polar than H_2O_2 because of the greater electronegativity of oxygen than hydrogen. H_2O is also more polar than H_2O_2 because of the greater electronegativity of oxygen than hydrogen.

[illegible]

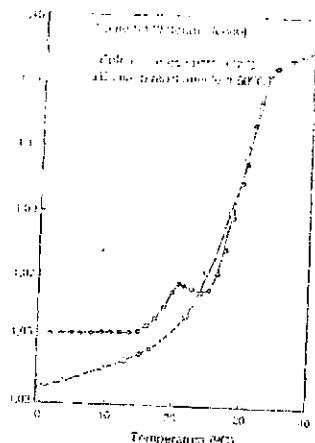


Fig. 33-7. Curvas de actividad frente al tiempo para la reacción de polimerización de trióxido de fósforo con trióxido de arsénico.

Una vez determinada la forma de compósito que en forma de una forma cristalina se dispone de numerosos fragmentos para identificar los distintos tipos de polimerización. Cada una de estas técnicas pueden ser aplicadas para identificar la forma de compósito, una combinación de métodos que se puede aplicar a determinar cada muestra de compósito. Para confirmar la presencia de una forma cristalina de un compuesto es recomendable identificar los fragmentos de compósito, la identidad de los fragmentos, el método para confirmar la presencia de polimerización y la identidad de los fragmentos.

Microscopía. La microscopía que se utiliza en la identificación de polímeros. Los cristales de compósito en formas cristalinas y amorfos. Cuando se exponen los cristales, compósitos, la relación de la luz en la imagen en todas las direcciones, imágenes que se ven en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen.

Métodos en química analítica. El uso de métodos de análisis, especialmente con una técnica de análisis, es especialmente útil para la investigación de polímeros. La observación

de compósitos que se ven en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen.

Otros tipos de polímeros que se ven en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen.

Concentración de compósito. Este procedimiento se utiliza para la identificación de los compósitos. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen.

Métodos de análisis. Se utilizan los métodos de análisis para la identificación de los compósitos. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen cuando se efectúan cambios de temperatura. Este método requiere el uso de un microscopio con un sistema de imagen que se ve en la imagen en un plano con diferentes velocidades lineales o fijas en un plano de la imagen.

El polimerización de compósito se realiza mediante el uso de métodos de análisis, especialmente con una técnica de análisis, es especialmente útil para la investigación de polímeros.

Los polímeros pueden identificarse en uno de dos tipos: 1) *identificación* de una forma polimérica por el comportamiento de la muestra en una o a veces de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el análisis y 2) *monitoreo* de una forma polimérica en un medio de cualquier condición de temperatura

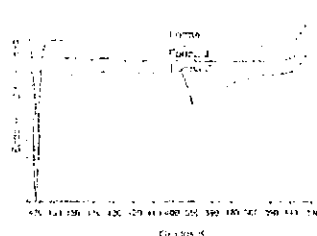


Fig. 33-8. Termogramas para las Formas I y II de SBAF 33007.

para y presión, por ejemplo, cristales de glicerol. En condiciones de temperatura y presión, el compuesto en una forma polimérica será termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir otras formas metastables en las mismas condiciones. Estas formas metastables se convierten en estructuras de cristales estables con el tiempo o el tiempo. La primera indicación de la inestabilidad de una transformación polimérica en un sistema termodinámico se observa con la microscopía. Se nota que la forma metastable de un compuesto se absorbe bien sin cambios, cuando el compuesto se prepara en suspensión se observa una reversión de la forma inestable en una forma cristalina más estable que determina una absorción deficiente.

Una vez determinada la forma de compósito que en forma de una forma cristalina se dispone de numerosos fragmentos para identificar los distintos tipos de polimerización. Cada una de estas técnicas pueden ser aplicadas para identificar la forma de compósito, una combinación de métodos que se puede aplicar a determinar cada muestra de compósito. Para confirmar la presencia de una forma cristalina de un compuesto es recomendable identificar los fragmentos de compósito, la identidad de los fragmentos, el método para confirmar la presencia de polimerización y la identidad de los fragmentos.

Los polímeros pueden identificarse en uno de dos tipos: 1) *identificación* de una forma polimérica por el comportamiento de la muestra en una o a veces de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el análisis y 2) *monitoreo* de una forma polimérica en un medio de cualquier condición de temperatura

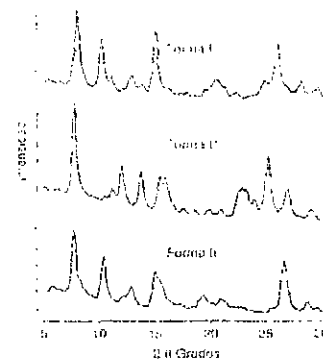


Fig. 33-9. Termogramas de compósito para las Formas I, II y III de SBAF 33007.

un sistema de desolventes discriminativos. La figura 33-11 muestra los datos de disolución para dos polímeros de un derivado de trióxido de fósforo en un disolvente similar en el medio de disolución. Este derivado de trióxido de fósforo se utilizó en el medio de disolución discriminativo se logró demostrar diferencias en sus características de disolución. Este fenómeno se ilustra en la figura 33-12. A partir de los datos presentados para el derivado de trióxido de fósforo, se llegó a la conclusión de que no existían diferencias apreciables en la disolución de los dos compósitos si se administraron por

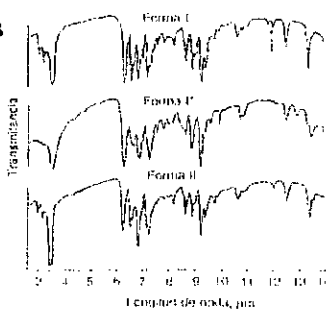


Fig. 33-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, II y III de SBAF 33007.

1888



190
191

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
Dilia Rodríguez
Apoderada

ASUNTO	Radicación	06 23325
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	17079
	Folios	008

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/012490
Fecha de Presentación Internal. 04/11/2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | | |
|------|----------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios 4 – 35 | 08/Marzo/2006 |
| 1.2. | <u>Rta Solicitante:</u> | Folios 174 – 182 | 24/Agosto/2009 |
| 1.3. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios 36 – 41
Folios 183 – 185 | 08/Marzo/2006
24/Agosto/2009 |
| 1.4. | <u>Oposición:</u> | Procaps: Folios 99 – 148 | 27/Diciembre/2007 |
| 1.5. | <u>Rta a la oposición:</u> | Folios 152 – 156 | 01/Agosto/2008 |
| 1.6. | <u>Prioridad:</u> | IT MI2003A002144 | 07/Noviembre/2003 |

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formas polimórficas de rifaximina como antibióticos".

Según las reivindicaciones 1-20 se refiere a los polimorfos alfa, beta y gamma de rifaximina, su procedimiento de obtención y composiciones farmacéuticas que los contienen.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de proveer formas cristalinas alternativas de rifaximina,

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas cristalinas de la presente solicitud que son antibióticos,

- Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/437

3. Análisis de la Oposición (artículo 43 D. 486)

Después de la lectura de los argumentos presentados por Procaps, así como de la respuesta por parte del solicitante se concluye lo siguiente:

Argumentos de la oposición

La oposición presentada por Procaps se fundamenta en que las reivindicaciones 13 a 20 se refieren a usos y menciona el documento EP 0161534 (D1), el cual en su descripción describe métodos de obtención de formas cristalinas de rifaximina, afectando la novedad de la presente solicitud.

Argumentos del Solicitante

El solicitante argumenta en su respuesta a la oposición 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 lo tanto, no se ve afectada la novedad de la presente solicitud.

Respuesta del examinador

Teniendo en cuenta lo anterior, en la oposición, se demuestra la existencia del compuesto rifaximina, su método de obtención, así como un proceso de cristalización, pero no se revelan los patrones de difracción de rayos X de los polimorfos que se pretenden proteger.

En cuanto a la respuesta del solicitante, este demuestra que los polimorfos son nuevos, pero falla en desvirtuar una posible falta de nivel inventivo de los mismos.

En conclusión, la oposición presentada es fundada en cuanto a D1 y dicho documento se tendrá en cuenta para el análisis de patentabilidad de la presente solicitud.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 07.11.03, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0161534	"Nuevo procedimiento para la síntesis de pirido-imidazo-rifamicinas"	21.11.85

193

D2		"Remington Farmacia"	1995
----	--	----------------------	------

D1(http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?FT=E&DB=EPODOC&locale=es_lp&CC=EP&NR=0161534&KC=A2) presentado en la oposición, revela, a ejemplos 1, 4, 6 y 7 (p. 11-17), el compuesto rifaximina en forma cristalizada, se dice que dicho compuesto presenta propiedades antibacterianas sobresalientes tanto in Vitro como in vivo (p.5, 2° párafo).

D2 enseña el fenómeno del polimorfismo, sus métodos de identificación y obtención mediante cristalización con solventes, de igual manera dice que es una operación rutinaria para encontrar materias primas adecuadas para ser adaptadas a formulaciones farmacéutica, de igual manera explica que diferentes polimorfos de una misma sustancia presentan propiedades fisicoquímicas diferentes, tales como solubilidad, estabilidad, etc. (p. 2226-2231)

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Nivel Inventivo (artículo 18 D486)

Características esenciales	D1	D2
rifaximina	rifaximina	---
Cristalina	Cristalina	---
Formas α , β , γ con diferente velocidad de disolución y estabilidades	---	Polimorfismo en agentes farmacéuticos, con diferentes propiedades como la solubilidad y estabilidad
antibacterial	antibacterial	

El estado de la técnica más cercano es D1, ya que enseña el compuesto rifaximina y su cristalización, además de su actividad como antibacteriano,

La diferencia con D1 radica en que no se revelan de manera específica los tres polimorfos reivindicados.

El efecto técnico que proporciona dicha diferencia es un cambio de velocidad de disolución que presenta cada forma cristalina.

Dicho efecto lo enseña D2, el cual divulga de manera directa que la solubilidad de un mismo compuesto varía según la forma polimórfica que presente.

Teniendo en cuenta el problema técnico objetivo de la solicitud, el cual es proporcionar formas físicas alternativas de rifaximina, es una derivación del estado de la técnica, ya que un técnico en preformulación farmacéutica estaría en capacidad de tomar las enseñanzas de D1 y adaptar las condiciones de cristalización allí enseñadas mediante los estudios de determinación de polimorfismo de D2 con la expectativa de que las formas encontradas tuviesen diferente solubilidad entre sí, afectando el nivel inventivo de la presente solicitud.

Finalmente, no se demuestra un efecto sorprendente o mejorado de los polimorfos que se reivindican en comparación con lo conocido en el estado de la técnica.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP 0161534	1-20	Nivel Inventivo
D2	Remington Farmacia	1-20	Nivel Inventivo

7. Respuesta a los argumentos del solicitante

- Primero dice que los polimorfos son nuevos, puesto que no se revelan todas las características reivindicadas.

Se le aclara al solicitante que, efectivamente logra demostrar que D1 no revela los difractogramas de los polimorfos reivindicados, aceptando la novedad de la presente solicitud.

- En segundo lugar, el solicitante dice que los polimorfos reivindicados son inventivos, ya que el estado de la técnica solamente revela la intención de cristalizar y no revela las condiciones específicas de tiempo, finalmente recuerda los datos biológicos de las diferentes formas polimórficas, recalcando la diferente biodisponibilidad de las mismas, concluyendo que son indicios de nivel inventivo.

Se le aclara al solicitante que, si bien no se revelan de manera específica condiciones de tiempo o temperatura, 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. Por lo tanto, un técnico medio en preformulación se vería obligado a encontrar más polimorfos de la sustancia con la expectativa de adaptarlos a diferentes formas farmacéuticas.

En cuanto a los datos de biodisponibilidad referidos, eso es consecuencia de una diferente velocidad de disolución entre los diferentes polimorfos de una misma sustancia, efecto que ya fue enseñado en D2 (p.2226) que dice de manera explícita que la solubilidad (entre otras propiedades) varían según la forma polimórfica, igualmente D1 ya enseñaba, a p. 5, que los compuestos son antibacterianos, en conclusión los efectos que el solicitante pretende mostrar como sorprendente, realmente no lo son a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica.

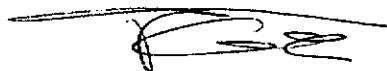
- Por último, el solicitante afirma que las formas polimórficas obtenidas tienen propiedades farmacológicas y eficacia diferentes entre sí, lo cual es indicio de nivel inventivo.

Se le aclara al solicitante que, si bien se puede hablar de concentración máxima para cada polimorfo diferente, dicho parámetro se relaciona con farmacocinética y no con propiedad farmacológica, ya que la propiedad farmacológica es la misma para los tres casos, es decir, antibacterianos. Por lo tanto afirmar que hay propiedades farmacológicas diferentes no es correcto. De otra parte, la eficacia de un producto depende exclusivamente de su estado molecular y no de su forma polimórfica, por lo tanto las afirmaciones respecto a eficacia de formas polimórficas no es técnicamente acertado.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso

de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo 5 del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



José Luís Salazar López
Director de Nuevas Creaciones (c)

28 OCT. 2012

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TECNICO No. 2535	EXAMINADOR TECNICO Código No.202024
-------------------------------------	---

Revisó: Consuelo Leguizamón

