

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-086429-00006-0000

Fecha: 2009-06-09 15:14:20 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALI
Act 449 RESPUESOPOSICI Folios: 13

P-970

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **07.086.429**

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

Respuesta a la oposición presentada por PROCAPS S.A.

Yo, DILLA 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.** doy respuesta al oficio No. 3160 notificado por fijación en lista el 13 de marzo de 2009, por medio del cual se corrió traslado de la oposición presentada por la sociedad **PROCAPS S.A.**, contra la solicitud de patente de la referencia, correspondiente a la invención titulada "*Nuevas formas polimórficas de rifaximina, procesos para su producción y uso en las preparaciones medicinales*".

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, el cual consta de 13 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el opositor.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo de pago No. 09-25,186 del 31 de marzo de 2009, respectivamente, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a su capítulo reivindicatorio.

2. PRETENSIONES DE LAS OPOSICIONES:

Me opongo a la pretensión del escrito de oposiciones por cuanto, como se demuestra más adelante, la invención presentada por mi mandante cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En

148
156
17

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

2.1 Argumentos presentados por el opositor en el acápite fundamentos de hechos.

En primer lugar el opositor argumenta que tiene interés para actuar dado la concesión de la patente en cuestión “[...] *afectaría directamente la comercialización de algunos productos se mi representada, que contienen, en particular RIFAXIMINA*”.

Al respecto el solicitante quisiera anotar que, tras una búsqueda simple en los catálogos de productos antibióticos/antibacteriales/antivirales de Procaps S.A., especialmente en su página web http://www.procapslaboratorios.com/procaps_test/pub/home/linea_publico.php?codlin=21 no es posible encontrar un solo producto que contenga rifaximina, lo cual es contrario a lo establecido por el opositor y permite establecer que el mismo no tiene ningún interés para actuar, ya que la comercialización de los productos de nuestro poderdante no afecta la comercialización de ninguno de los productos de opositor.

De acuerdo con el artículo 42 de la Decisión 486 “(...) las oposiciones temerarias podrán ser sancionadas si así lo disponen las normas nacionales”.

En este sentido, la norma andina está haciendo una clara y directa remisión a la legislación nacional y específicamente a nuestro Código de Procedimiento Civil en sus artículos 71 a 74 que tratan sobre la responsabilidad patrimonial de las partes y los apoderados.

El Código de Procedimiento Civil Colombiano consagra un sistema sancionatorio diseñado en estos artículos cuyo objetivo es garantizar que quienes acuden a la administración de justicia asuman una conducta leal con la contraparte respetando las reglas estipuladas dentro del proceso. Lógicamente el sistema de administración de justicia está diseñado para dirimir controversias pero con el cumplimiento de unas reglas claras dentro del marco del respeto y la lealtad.

Ahora bien, la temeridad o mala fe es definida por el legislador colombiano a través de presunciones legales del artículo 74 del Código de Procedimiento, de conformidad con el cual se considera la presencia de temeridad o mala fe si ha existido alguno de los siguientes casos:

- “1. Cuando sea manifiesta la carencia de fundamento legal de la demanda, excepción, recurso, oposición, incidente o trámite especial que haya sustituido a éste.

144
157

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

2. *Cuando a sabiendas se aleguen hechos contrarios a la realidad.*
3. *Cuando se utilice el proceso, incidente o trámite especial que haya sustituido a éste o recurso, para fines claramente ilegales o con propósitos dolosos o fraudulentos.*
4. *Cuando se obstruya la práctica de pruebas.*
5. *Cuando por otro medio se entorpezca reiteradamente el desarrollo normal del proceso."*

Como se puede observar alegar hechos contrarios a realidad a sabiendas que esto es así o presentar un escrito de oposiciones entorpeciendo el desarrollo normal del procedimiento, son dos de los supuestos que configuran la temeridad en una actuación y que siendo aplicadas al trámite de las oposiciones son causal de sanción disciplinaria como así mismo lo señala la norma andina.

En el caso que nos ocupa es claro que el opositor está alegando hechos contrarios a la realidad cuando afirma *"que de ser concedida la patente en discusión afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular RIFAXIMINA"*. Dicha afirmación no es cierta ya que los productos listados en el catálogo de la página web, que puede ser visitada por el examinador

http://www.procapslaboratorios.com/procaps_test/pub/home/linea_publico.php?codlin=21, no contiene ninguno de ellos RIFAXIMINA, motivo por el cual afirmar que la concesión de la patente de la referencia afectaría la comercialización de dichos productos es a todas luces falsa y contraria a la realidad al no tener el mismo principio activo. Así mismo, en el supuesto caso que existiera un producto con Rifaximina, el opositor tendría que demostrar que dicho producto comprende las mismas formas de rifaximia de la presente invención, de lo contrario la concesión de la patente en estudio no tendría ningún efecto sobre los productos del opositor.

Ahora bien, el argumento de *"afectar la comercialización"* de unos productos farmacéuticos si contienen los mismos principios activos no es un argumento que pueda ser esgrimido para establecer legítimo interés, porque jamás ha sido un impedimento que varios productos con el mismo principio activo concurren al mercado. Varios casos de ello suceden en el presente, como por ejemplo la rifaximina amorfa y sus diferentes forma polimórficas α , β , γ , δ y ϵ , cada una de las cuales puede coexistir en el mercado sin afectar la comercialización de las demás. Legítimo interés puede asistirle a cualquier tercero que logre probar la falta de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial de tal forma que el legítimo interés no puede basarse simplemente en que se afecten unos productos, menos aun cuando dichos productos no se encuentran en el catálogo del opositor. Consideramos que este argumento pertenece mas al campo de las prácticas comerciales restrictivas y no al tema de las oposiciones donde lo único que importa son los requisitos de patentabilidad.

145
158

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

De otra parte, pareciera que las oposiciones presentadas por PROCAPS S.A. tienen mas el objetivo de poner un obstáculo en el procedimiento de la presente solicitud, sembrando mediante cualquier medio posible, duda en el examinador. Afirmar que la solicitud carece de novedad a luz de un documento del arte previo que no divulga ningún tipo de información relacionada con las formas polimórficas de la presente solicitud, sin ningún sustento o base real entorpece el desarrollo del trámite de la solicitud de patente en la medida en que la parte y el apoderado al analizar la viabilidad para presentar una oposición no les importa y la presentan a sabiendas que sus fundamentos basados en requisitos de patentabilidad son débiles al no poderse demostrar la falta de novedad y de otra parte hacer afirmaciones basados en hechos inexistentes. Interponer oposiciones sin una real base hace que se otorguen términos a las partes para contestar o presentar fundamentos que demoran el trámite y sin duda alguna siembran la duda en el examinador. En ningún momento se está indicando con los fundamentos claros, precisos, detallados, conducentes y relacionados de forma íntima con la formas polimórficas δ y ϵ de la rifaximina en discusión, ya que el oponente y su apoderado se limitan a argumentar que la anterioridad ya enseñaba la rifaximina sin caer en cuenta, como se demostrará más adelante, que la rifaximina de la presente solicitud es una forma cristalina no divulgada por la anterioridad D1.

Al respecto, es importante señalar que el mismo artículo 41 de la Decisión 486 indica que la oposición debe estar fundamentada y debe conducir a desvirtuar la patentabilidad de la invención, limitándose entonces los argumentos de una oposición a los requisitos de patentabilidad señalados en el artículo 14 de la mencionada Decisión en los cuales se establecen la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial.

En consecuencia, es absolutamente claro que las oposiciones presentadas son temerarias ya que afirman hechos contrarios a la realidad y adicionalmente, tienen por objetivo entorpecer el normal proceso de la solicitud en estudio. Así, las oposiciones presentadas por PROCAPS S.A. al ser temerarias no deben ser tenidas en cuenta por el examinador y de igual forma son merecedoras de la sanción a que haya lugar de conformidad con el artículo 72 del Código de Procedimiento Civil.

Por otro lado, el opositor manifiesta que: *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o de procedimientos en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

"Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran (sic) el siguiente documento que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

4

146
159
5

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

- D1: EP0161534, publicada el 21 de noviembre de 1985.

De otra parte, el opositor manifiesta que "[...] el documento D1, particularmente en la descripción, revela métodos de obtención de la forma cristalina de rifaximina. Los ejemplos revelan formas cristalinas de rifaximina tales como 4-deoxi-4'-metil-pirido[1',2';1,2]imidazo[5,4-c] rifamicina SV; 4-deoxi-isoquinolino[2',1':1,2]imidazo[5,4-c] rifamicina SV; 3'-bromo-4-deoxi-pirido [1',2':1,2]imidazo[5,4-c] rifamicin SV; y 4-deoxi-4'-metil-pirido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamicina SV entre otros. Así las cosas, la presente solicitud no es novedosa pues las formas cristalinas de rifixamina aquí reivindicadas no son diferentes a aquellas reveladas en el estado de la técnica, particularmente en el documento D1."

En este sentido, me permito decir 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, 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 ella, 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 exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y la divulgación D1.

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).

147
160

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

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.

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual 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 el opositor para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que cada uno de los elementos que definen la invención en estudio esté comprendido en el estado de la técnica de forma TOTAL, lo cual no sucede como ahora se demostrará.

En primer lugar nada en D1 enseña o sugiere que se trate de las mismas formas cristalinas de la presente solicitud, particularmente porque los compuestos de D1 no comparten los mismos patrones de difracción de rayos X que los compuestos de la invención en cuestión. Al respecto resulta importante citar el "Manual para el examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina" del 2004, especialmente al numeral 9.1 de novedad, donde se manifiesta que: "Una descripción específica afecta la novedad de una general, pero no a la inversa.". Por lo tanto los compuestos enseñados por D1 no afectan de ninguna manera la novedad de la solicitud, ya que dichas enseñanzas son claramente generales frente a las características específicas divulgadas por la solicitud en cuestión.

Por otro lado el mismo manual en el numeral 9.4 también manifiesta que: "Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica." (El subrayado es mío).

La anterioridad D1 enseña compuestos de rifaximina, pero no enseña explícitamente los compuestos de rifaximina de la presente solicitud, particularmente en lo relacionado con los patrones de difracción de rayos X.

En D1 se manifiesta la intención de llevar a cabo la cristalización de rifaximina pero no hay indicio alguno de que el proceso aplicado haya sido exitoso. De

6

148
161
7

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

hecho, no hay evidencia de que el material sólido que resulta del proceso sea cristalino. La única evidencia en D1 es que los compuestos obtenidos se encuentran en forma sólida, pero no necesariamente dicho material sólido se encuentra en estado cristalino.

La cristalización es el proceso de formar cristales sólidos a partir de una solución uniforme. El cristal se define como un sólido en el cual los átomos, moléculas o iones que lo constituyen están empacados en un patrón regularmente ordenado y repetitivo que se extiende en las tres dimensiones. El material que no tiene un orden definido a largo plazo no es cristalino. Los materiales pueden clasificarse como amorfos, vítreos, o material vídrio. La cristalización no es un proceso inevitable. Es sabido en el estado del arte que los intentos para obtener formas cristalinas pueden no ser exitosos.

En caso de un material en polvo, en particular cuando el polvo esta constituido por partículas finas, la cristalinidad del material puede determinarse solo por medio de técnicas analíticas apropiadas, tal como, por ejemplo, la medición de la difracción de rayos X. En caso de un polvo de partículas finas la inspección visual simple del material no proporciona información confiable sobre su cristalinidad.

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

En D1 la cristalización es explícitamente descrita con el fin de lograr los dos propósitos antes mencionados: i) como alternativa a la extracción con solventes orgánicos para recuperar la rifaximina después de la reacción, ii) y para obtener material de rifaximina purificado, de ser necesario. La obtención de estos dos logros se llega en el primer caso obteniendo rifaximina sólida separable de la solución, en el segundo caso obteniendo rifaximina con suficiente pureza. En ninguno de los casos tiene que ver la cristalinidad.

De hecho, en ese momento no había evidencia de la cristalinidad de la rifaximina como lo sustenta el escrito de Brufani, M. y colaboradores "X-ray crystal structure of 4-deoxy-3'-bromopyridol[1',2'-1,2]imidazo[5,4-c]rifamycin S., J. Antibiot. 1984, 37(12), 1623-1627 en la cual se ha elucidado la estructura de un análogo de bromo para plantear una hipótesis sobre la estructura molecular de la rifaximina.

7

146
162
8

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

En vista del documento citado, EP 0161532, también quisiéramos señalar que en términos del potencial terapéutico del antibiótico rifaximina, la identificación de las formas polimórficas es una novedad, ya que EP 0161534 solo introduce una ruta novedosa de síntesis de rifaximina, pero se refiere a US 4.341.785 en lo relacionado con lo concerniente a las actividades antibacteriales *in vitro* e *in vivo*.

De hecho, las formas polimórficas de rifaximina descritas en la presente solicitud que muestran rangos de valores de biodisponibilidad significativamente diferentes respecto a los valores reportados en US 4.341.785, deben ser consideradas desde el punto de vista terapéutico como novedosas y más útiles. El logro obtenido por la presente invención, que es la capacidad de modificar la biodisponibilidad de la rifaximina, debe ser considerado como una mejora técnica significativa comparado con US 4.341.785 y EP 0161534, ya que ahora es posible proporcionar un beneficio mejorado a los pacientes al tratarlos oportunamente con una forma polimórfica de rifaximina, seleccionada de entre aquellas desarrolladas, con el fin de optimizar el equilibrio de la eficacia de la terapia con los posibles efectos adversos.

Adicionalmente, D1 es silente respecto a la posibilidad de alterar o modular las propiedades farmacológicas de la rifaximina modificando los niveles de absorción por medio de la preparación de polimorfos específicos. En particular, este documento falla en mencionar que por medio de la preparación de polimorfos específicos puede obtenerse una diferencia en la absorción *in-vivo* de hasta dos órdenes de magnitud, en lo concerniente a las formas δ - y ϵ -. De hecho, el solicitante ha descubierto que las diferentes formas cristalinas poseen propiedades que hacen posible el uso de rifaximina en tratamientos específicos y localizados. Por ejemplo, las formas α - y β - poseen una baja absorción a través de las paredes intestinales y sirven para tratar bacterias a nivel tópico intestinal; así mismo, la forma γ - presenta un alto grado de absorción a través de las paredes intestinales y puede emplearse en el tratamiento de infecciones bacterianas internas.

Por otro lado, las formas δ - y ϵ - de acuerdo con la presente solicitud poseen un nivel de absorción intermedio lo cual permite reducir los posibles efectos secundarios del tratamiento, como la toxicidad, así como regular de manera más precisa el nivel de absorción del antibiótico en el organismo.

Además, el polimorfo hidratado de la presente solicitud se obtiene lavando extensamente el polvo cristalino con agua, cosa que no se enseña ni sugiere en D1.

Finalmente, si se llegara a cuestionar la altura inventiva de la presente solicitud, el técnico con habilidad ordinaria en la materia reconocerá que se pueden esperar

8

150
163
/

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

muchas formas polimorfitas empleando las condiciones descritas en D1, pero no las formas polimorfitas hidratadas de acuerdo con la presente invención, ya que la rifaximina se conoce por ser un compuesto hidrofóbico con muy baja solubilidad en agua. De hecho, las formas hidratadas de rifaximina no se forman espontáneamente siguiendo las condiciones descritas en D1. Como se establece arriba, las formas δ - y ϵ - pueden obtenerse reemplazando una molécula de solvente orgánico presente en la estructura cristalina con agua.

Para controlar el polimorfismo de la rifaximina, las operaciones convencionales como calentamiento, enfriamiento o adición del cristal semilla no son tan cruciales como los pasos de lavado con agua y secado o el control de agua residual de acuerdo con la presente invención. Estos parámetros no son obvios para la determinación de polimorfismo, y en cualquier caso completamente inesperados considerando el carácter hidrofóbico de la rifaximina.

Al explotar las condiciones de D1, de acuerdo con el cual hidrocarburos halogenados, alcoholes inferiores solos o combinados con agua, acetonitrilo, glicoles, dioxano y tetrahidrofuranos son empleados en la cristalización, pueden obtenerse muchos otros polimorfos de rifaximina. Debido a las propiedades de la rifaximina, la mayoría de estas formas serían probablemente formas de solvato, en tanto que la presente solicitud proporciona condiciones para generar la forma de hidrato. Las formas de hidrato son mucho más aceptables desde el punto de vista farmacéutico; de hecho, cualquier forma polimorfitas de solvato de rifaximina con un contenido de solvente orgánico equivalente al contenido de agua de las formas δ - y ϵ - de rifaximina excedería los límites del contenido de solvente orgánico admitido por los lineamientos europeos para drogas humanas.

Resumiendo, el acercamiento para generar las formas polimórficas de rifaximina en la presente solicitud no es convencional, ya que se basa en la modulación del contenido de agua en el material sólido y no en las condiciones de cristalización, tales como solventes, temperatura, semilla, etc. Por lo tanto, una persona con habilidad ordinaria en la materia no podría predecir, a la luz de D1, la existencia de formas polimórficas de hidrato de rifaximina, ya que este es un compuesto altamente hidrofóbico. Así mismo, D1 no enseña o sugiere como obtener niveles de absorción in-vivo de rifaximina en el rango de 0,1 a 0,2 $\mu\text{g/ml}$.

Por lo tanto, solo por la selección de parámetros físicos tales como la humedad residual y el solvente orgánico residual en el material sólido, es posible obtener la forma polimórfica deseada con las características seleccionadas por medio de un proceso reproducible. Aquel con habilidad en el arte en vista del arte previo relevante no podría encontrar las formas polimórficas reivindicadas por medio de simples pruebas rutinarias. De hecho, puesto que la rifaximina es un compuesto

Clarke, Modet & C^o
COLOMBIA

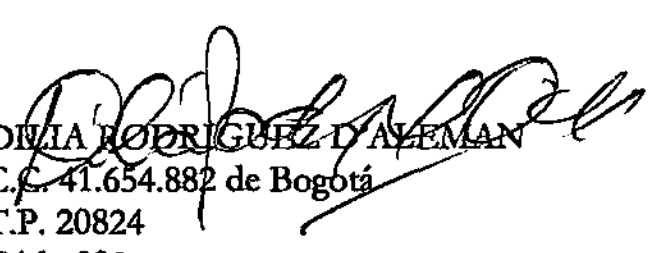
hidrofóbico con baja solubilidad en agua, la formulación de los hidratos reivindicados es inesperada.

En D1 se mencionan varias condiciones para obtener formas cristalinas, pero puesto que ninguna usa agua el cristal resultante no sería un hidrato, como cualquier técnico con habilidad ordinaria en la materia lo puede apreciar. Aún si se empleara agua junto con otros solventes orgánicos durante el proceso de cristalización, este se comporta como un solvente que promueve la precipitación de la rifaximina. En casos similares es mucho más probable que las moléculas de los solventes entren en la estructura cristalina en lugar de las moléculas de no solventes. De hecho, los hidratos polimorfos de rifaximina no puede formarse espontáneamente bajo las condiciones de D1. las formas δ - y ϵ - solo pueden obtenerse optimizando el proceso de preparación con el fin de reemplazar cualquier molécula de solvente orgánico en la estructura cristalina por agua.

En conclusión, la anterioridad D1 no contiene una divulgación explícita de todas y cada una de las características enseñadas por la presente solicitud por lo que dicha anterioridad no cumple los requerimientos establecidos por la Decisión 486 así la misma no puede afectar la novedad de la materia objeto de la invención en cuestión.

En consecuencia, solicito a ese despacho no tener presente la argumentación del opositor y continuar con el trámite administrativo en el presente caso.

Señor Superintendente,


DELIA RODRIGUEZ D'ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824
Cód. 008

152
165

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-088428-00000-0000

Fecha: 2009-06-09 15:14:20 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 13

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,186
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEAS COMERCIALES	111,000.00
TOTAL :			\$ 111,000.00

SOM: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

11
F-970

REIVINDICACIONES

1. Polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina δ caracterizado por un contenido de agua en el rango de 2,5% (p/p) a 6% (p/p), preferiblemente comprende de 3,0% a 4,5%, en donde dicho polimorfo δ tiene un difractograma de rayos X con picos en $5,7^{\circ} \pm 0,2$, $12,1^{\circ} \pm 0,2$, $17,0^{\circ} \pm 0,2$ grados 2θ .
2. Un polimorfo del antibiótico rifaximina δ , de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque el contenido de agua esta en el rango de 2,5% (p/p) a 6% (p/p), preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5%, en donde dicho polimorfo δ tiene un difractograma de rayos X con picos en $5,7^{\circ} \pm 0,2$, $6,7^{\circ} \pm 0,2$, $7,1^{\circ} \pm 0,2$, $8,0^{\circ} \pm 0,2$, $8,7^{\circ} \pm 0,2$, $10,4^{\circ} \pm 0,2$, $10,8^{\circ} \pm 0,2$, $11,3^{\circ} \pm 0,2$, $12,1^{\circ} \pm 0,2$, $17,0^{\circ} \pm 0,2$, $17,3^{\circ} \pm 0,2$, $17,5^{\circ} \pm 0,2$, $18,5^{\circ} \pm 0,2$, $18,8^{\circ} \pm 0,2$, $19,1^{\circ} \pm 0,2$, $21,0^{\circ} \pm 0,2$, $21,5^{\circ} \pm 0,2$ grados 2θ .
3. Polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina ϵ caracterizado porque dicho polimorfo ϵ tiene un difractograma de rayos X con picos en $12,4^{\circ} \pm 0,2$, $14,5^{\circ} \pm 0,2$, $19,4^{\circ} \pm 0,2$ grados 2θ .
4. Un polimorfo del antibiótico rifaximina ϵ , de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizado porque dicho polimorfo tiene difractograma de rayos X con picos en $7,0^{\circ} \pm 0,2$; $7,3^{\circ} \pm 0,2$; $8,2^{\circ} \pm 0,2$; $8,7^{\circ} \pm 0,2$; $10,3^{\circ} \pm 0,2$; $11,1^{\circ} \pm 0,2$; $11,7^{\circ} \pm 0,2$; $12,4^{\circ} \pm 0,2$; $14,5^{\circ} \pm 0,2$; $16,3^{\circ} \pm 0,2$; $17,2^{\circ} \pm 0,2$; $18,0^{\circ} \pm 0,2$; $19,4^{\circ} \pm 0,2$ grados 2θ .
5. Proceso para la producción de rifaximina δ y ϵ , de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 4, caracterizado porque un equivalente molar de rifaximina O reacciona 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 periodo de entre 2 y 8 horas a una temperatura entre 40°C y 60°C , la masa de la reacción se trata a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico en una mezcla de agua, etil alcohol y ácido clorhídrico acuoso concentrado, la masa de la 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 rifaximina cruda se purifica disolviéndola en etil alcohol a una temperatura de entre 45°C y 645°C , ocasionando la precipitación por adición de agua, preferiblemente en cantidades en peso de entre 15% y 70% respecto a la cantidad en peso de etil alcohol empleado para la disolución, reduciendo la temperatura de la suspensión a valores entre 50°C y 0°C bajo agitación por un periodo de entre 4 y 36 horas, finalmente filtrando la suspensión, lavando con agua para obtener el sólido y secando al vacío o bajo condiciones de presión

normal, con o sin un agente secante, a una temperatura entre temperatura ambiente y 105°C, por un periodo de entre 2 y 72 horas.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 para la producción de rifaximina δ caracterizado porque tras la adición de agua a la solución de etanol de rifaximina cruda la temperatura se reduce a un valor entre 28°C y 32°C con el fin de ocasionar el comienzo de la cristalización, tal que la suspensión así obtenida se mantiene entre 40°C y 50°C bajo agitación por un periodo entre 6 y 24 horas, luego es enfriada, en un periodo de entre 15 minutos y una hora, a 0°C antes de ser filtrada, y el secado del sólido se lleva a cabo hasta que el contenido de agua se encuentra entre el rango de 2,5% (p/p) y 6% (p/p), preferiblemente entre 3,0% y 4,5%.
7. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5 para la producción de rifaximina ϵ caracterizado por secar la rifaximina δ bajo vacío o a presión atmosférica, a temperatura ambiente o temperaturas más altas, en presencia o en ausencia de agentes secantes, provisto que el secado se prolonga el tiempo necesario con el fin de lograr la conversión a la forma ϵ .
8. Rifaximina δ , de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2 para preparaciones medicas con actividad antibiótica para uso oral junto con los excipientes usuales como agentes diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.
9. Rifaximina ϵ , de acuerdo con las reivindicaciones 3 y 4 para preparaciones medicas con actividad antibiótica para uso oral junto con los excipientes usuales como agentes diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.
10. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 8 y 9 caracterizadas porque las preparaciones para uso oral se seleccionan de tabletas recubiertas y sin recubrir, cápsulas de gelatina dura y blanda, píldoras recubiertas con azúcar, pastillas, láminas de oblea, pelets y polvos en paquete sellado.
11. Preparaciones farmacéuticas que comprenden rifaximina δ con actividad antibiótica para uso tópico.
12. Preparaciones farmacéuticas que comprenden rifaximina ϵ con actividad antibiótica para uso tópico.
13. Preparaciones farmacéuticas que comprenden rifaximina δ o/y rifaximina ϵ caracterizadas porque las preparaciones para uso tópico se seleccionan de ungüentos, pomadas, cremas, géles y lociones.

185
168

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

ASUNTO	Radicación	07 086 429
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	0 1 4 3 3
	Folios	

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐ Cap. II
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2006/001755		
Fecha de Presentación Internacional	27/Febrero/2006		

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 32 a 58	23/Agosto/2007
Reivindicaciones:	Folios 59 a 64	23/Agosto/2007
	Folios 153 a 154	09/Junio/2009
	Folios 174 a 175	08/Agosto/2011
Dibujos:	Folios 66 a 67	23/Agosto/2007
	Folios 176 a 179	08/Agosto/2011
Oposiciones:	Folios 97 a 139	Procaps 30/Diciembre/2008
Respuesta del solicitante a oposiciones:	Folios 142 a 151	09/Junio/2008
Respuesta del solicitante	168 a 173	08/Agosto/2011
Prioridad:	EP 05004695.2	03/Marzo/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formas polimorfas δ y ϵ de rifaximina y proceso para obtenerlas" (modificado en el folio 168).

Expediente 07 086 429 2do Art 45

186
169
2

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de 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

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7D 498/22; A61K 31/395; A61P 31/4; A61P 1/0;

4. De la Solicitud de Patente

Descripción (Art 28 D 486)

La Descripción no es suficiente porque los picos (valores 2θ) proporcionados en el patrón XRPD para rifamixina δ y rifamixina ϵ (folio 49) no son suficientes para su caracterización, el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 y 3 no son claras porque la rifamixina δ y rifamixina ϵ reivindicadas están caracterizadas por un patrón de difracción de rayos X que muestran menos de 20 puntos e indican solo los valores 2θ y no sus correspondientes intensidades, lo cual no es suficiente para caracterizar adecuadamente los cristales reclamados. Se sugiere incorporar 20 puntos del patrón de difracción de rayos X, para los valores 2θ con sus correspondientes intensidades perfectamente definidos

Las reivindicaciones dependientes 2 y 4 divulgan mas picos 2θ que caracterizan los polimorfos rifamixina δ y rifamixina ϵ que sus correspondientes reivindicaciones independientes. Se sugiere reorganizar el capítulo reivindicatorio de tal manera que las reivindicaciones independientes presenten las características técnicas esenciales que identifican la invención de manera más completa.

En las reivindicaciones 1 y 2 se dice "... por un contenido de agua en el rango de 2,5%(p/p) a 6%(p/p), preferiblemente comprende de 3,0% a 4.5% ya que no se define un rango concreto y el término "preferiblemente" no delimita de manera apropiada el rango reclamado. Se sugiere al interesado definir el rango de contenido de agua de manera específica. Este término también se utiliza en la reivindicación 7 y debe ser eliminado o definido de manera más precisa.

La reivindicación 7 no es clara ni concisa porque el término "tiempo necesario para" es ambiguo y no define inequívocamente las condiciones del proceso reivindicado, no permitiendo distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un rango concreto sustentado en la descripción, debido a que la descripción muestra que las condiciones necesarias para la obtención de rifamixina ϵ a partir de rifamixina δ por secado bajo vacío es por 24 horas a una temperatura de 65°C (ejemplo 2, folio 56).

187 170
2

Las reivindicaciones 8 y 9 no son claras porque reclaman nuevamente los cristales ya reclamados sin aportar ninguna característica técnica esencial adicional, debido a que se está caracterizando por su uso en preparaciones médicas con actividad antibiótica para uso oral. Se sugiere al solicitante eliminar dichas reivindicaciones del pliego reivindicatorio.

La reivindicación 7 no es clara porque hace referencia al proceso de fabricación de rifaximina ϵ pero es dependiente a la reivindicación 5, que hace referencia al proceso de fabricación de rifaximina δ . Se sugiere al solicitante separar las reivindicaciones de proceso de fabricación de rifaximina δ y ϵ al considerar que, si los requisitos de patentabilidad de la reivindicación 5 son afectados, esta forma de reivindicar afecta también los requisitos de patentabilidad de la reivindicación dependiente 7.

Las reivindicaciones 11 – 13 no son claras porque reclaman preparaciones en términos de su vía de uso y actividad terapéutica, sin aportar ninguna característica técnica esencial que lo identifique. Se recuerda al solicitante que una preparación se define en términos de sus componentes y cantidades de estos dentro de la preparación.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: Marzo 03 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Item	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	07/Noviembre/2003*
D2	EP 0161534	New process for the synthesis of pyrido-imidazo-refamycins.	21/Noviembre/1985
D3	Remington, 17 Edición, paginas 1912 – 1916	Farmacología práctica	1987

D1 divulga (página 6, renglones 4 - 8) formas polimórficas de rifaximina, denominadas rifaximina α , β , γ .

*De acuerdo al art 16 de la D486, se toma en cuenta la fecha de prioridad del documento, cuya fecha de presentación en fase Nacional corresponde a 11/Marzo/2004.

D1 esta disponible en el link <http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&adjacent=true&locale=en EP&FT=D&date=20050930&CC=CO&NR=5560083A1&KC=A1>

D2 divulga (página 4, renglones 3 – 4) un método de síntesis de pirido-imidazo-rifamicinas,

D2 esta disponible en el link <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>

D3 (paginas 1912 – 1916, folios 180 – 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. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 5 consiste en un proceso para la producción de rifamicina δ y ϵ , 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 etanol – agua en proporciones volumétricas de entre 1:1 y 2:1 con agitación por un periodo entre 2 – 8 horas a un temperatura de 40° - 60°C; la masa de reacción se trata a temperatura ambiente con una solución de ácido ascórbico con agua, etanol y ácido clorhídrico 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 y el sólido se lava con la mezcla etanol agua utilizada en la reacción. La rifamixina cruda se purifica disolviendola en etanol a 45 – 65°C y se ocasiona la precipitación por la adición de agua, preferiblemente en cantidades entre el 15 – 70% en peso respecto al peso del etanol empleado en la disolución, disminuyendo la temperatura entre 50° y 0°C bajo agitación durante 4 – 36 horas. Finalmente se filtra la suspensión, se lava con agua y se seca con opcional presión reducida, con o sin agente secante, a temperatura entre temperatura ambiente y 105°C durante 2 – 72 horas.

Comparación de las características técnicas esenciales de la reivindicación 5, con las del 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]		a) Se hace reaccionar 63.5g de rifamicina O (0.081 moles) y 27.2g 2-amino-4-metilpiridina (0.25 moles) [solvente agua/etanol (1:1.25)]; 5 horas; T° 47±3°C] (folio 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)]		b) 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 concentrado [T° 20±3°C, pH de 2.0] (folio 19, Ejemplo 1)
3. Se filtra suspensión		c) Se filtra precipitado (folio 19, Ejemplo 1)
4. Lavar sólido con mezcla etanol agua		d) Lavar sólido con la mezcla 25mL de etanol y 32mL de agua desmineralizada (folio 19, Ejemplo 1)
5. Disolver en etanol a 45 – 65°C		e) Disolver sólido en 163mL de etanol a 57±3°C (folio 20, ejemplo 2)
6. Precipitación bajo agitación 4 – 36 horas	7. Adición de agua (15 – 70% en peso con respecto al peso del etanol)	f) Hacer precipitar por adición de 70mL de agua desmineralizada sobre un periodo de 30min y se llevo la temperatura a 30°C sobre 40 minutos, posteriormente se llevo a 0°C durante 2 horas y se mantuvo en este por 6 horas (folio 20,
	8. Disminuir temperatura a 50 – 0°C	

~~189~~ 172
5

		ejemplo 2)
9. Filtrar suspensión		g) Filtrar suspensión (folio 20, ejemplo 2)
10. Lavar con agua		h) Lavar con 180g de agua desmineralizada (folio 20, ejemplo 2)
11. secar con opcional presión reducida, con o sin agente secante, a temperatura entre temperatura ambiente y 105°C durante 2 – 72 horas		i) secar bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante (folio 20, ejemplo 2)

Las características esenciales del proceso de la reivindicación 5 hablan sido divulgadas previamente en D1, el cual enseña un proceso de producción de rifamicina α (folio 19, renglón 1); 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; $T^{\circ} 47 \pm 3^{\circ}C$] (folio 18, renglones 18 – 24); 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 $20 \pm 3^{\circ}C$ y se adiciona ácido clorhídrico concentrado hasta lograr pH de 2.0 (folio 18, renglón 26; folio 19, renglones 1 – 6); se filtra la suspensión, se lava con la mezcla de 25mL de etanol y 32mL de agua desmineralizada (folio 19, renglones 7 – 10); Se disuelve el sólido en etanol a $57 \pm 3^{\circ}C$ (folio 20, renglones 2 – 6) y se hace precipitar por adición de 70mL de agua desmineralizada sobre un periodo de 30min y se llevo la temperatura a $30^{\circ}C$ sobre 40 minutos, posteriormente se llevo a $0^{\circ}C$ durante 2 horas y se mantuvo en este por 6 horas (folio 20, renglones 6 – 10); se filtra la suspensión, se lava con 180g de agua y se seca bajo vacío a temperatura ambiente hasta alcanzar peso constante (folio 20, renglones 11 – 12)

En consecuencia, la reivindicación 5 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

La reivindicación dependiente 6, que corresponde al proceso de producción de la rifaximina δ , tampoco se considera nueva, por cuanto las operaciones descritas adicionalmente (en el operación 9, la temperatura se reduce entre 28 y $36^{\circ}C$, tal que la suspensión se mantiene entre 40° y $50^{\circ}C$ bajo agitación durante 6 – 24 horas, luego es enfriada a $0^{\circ}C$ en un periodo de 15minutos a 1 hora antes de ser filtrada; la operación 12 de secado, se realiza hasta que el contenido de agua en peso este 2,5% y 6% y preferentemente entre 3,0% y 4,0%) son divulgadas por D1 (folio 27, reivindicación 9, renglones 4 – 15)

Debido a que un proceso de obtención de cristales bajo un 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 mismo agregados moleculares que se enseñan en la anterioridad D1. Por lo cual los cristales rifamicina δ no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 3 y 4 consiste en un polimorfo cristalino de la rifaximina, denominado rifaximina ϵ , que se caracteriza por un diagrama de difracción de rayos X en $7,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $7,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $8,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $8,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $11,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $12,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $14,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $17,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $18,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $19,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ grados 2θ

1910
173
6

Comparación de las características técnicas **esenciales** de las reivindicaciones 3 y 4, con las del 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 63 y 173).	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 Patente Office) posición que adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

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

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

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 polimorfo, 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 proporciones 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, reactivada y estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo 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

Expediente 07 086 429 2do Art 45

191
121

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 del estado de la técnica más cercano.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 3 y 4 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 (folio 49).

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

No existe efecto adicional al reportado por D2, al divulgarse que D2 tiene poca absorción oral (página 5, renglones 6 – 11), al igual que la solicitud (folio 39 de la solicitud).

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 rifamixina 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 (folio 52, página 21 de la memoria descriptiva) y argumenta que el polimorfo rifaximina ϵ es absorbido de manera despreciable vía oral.

Sin embargo, ésta información no permite inferir razonablemente a la persona versada en la materia que la baja absorción vía oral del polimorfo rifaximina ϵ conlleve necesariamente a una acción tópica de los medicamentos preparados con el mismo ya que para poder afirmar lo anterior es necesario realizar un estudio de vía tópica, con el fin de demostrar parámetros farmacocinéticos que evidencien la permeación del activo a través de las barreras de la piel. Lo anterior, teniendo en cuenta, que existen en el estado de la técnica formas cristalinas para el mismo compuesto cuyas diferencias en la absorción vía oral no resultan significativas como claramente lo evidencia la anterioridad D2 (pagina 5, renglones 6 – 11)

192
175

Al respecto es posible concluir, que los datos presentados no demuestran la mayor biodisponibilidad del polimorfo rifaximina ϵ con respecto a las formas cristalinas conocidas, ya que para ello no sólo es necesario contar con la información correspondiente a la biodisponibilidad oral del compuesto, sino con información de la biodisponibilidad tópica del mismo y sólo se podrá concluir que el polimorfo rifaximina ϵ difiere en su biodisponibilidad respecto de las formas cristalinas conocidas, teniendo información farmacocinética vía tópica, ya que es conocido en D2 la poca absorción oral de estos compuestos.

En conclusión no es posible afirmar que el problema técnico objetivo fue resuelto.

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

Por otra parte, D3 (folios 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 micronización o tableteo, **interacción con los componentes de la formulación y su biodisponibilidad** (folio 181, página 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**(folio 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 motivado a utilizar métodos conocidos y ensueñados por D3 (folios 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 con ella sus características físicas, químicas y fisicoquímicas, y su capacidad de generar cristales**. Por lo tanto, conociendo ampliamente las consideraciones teóricas y aplicaciones análogas muy próximas (D2) vemos que la identificación de otra forma cristalina caracterizada mediante la técnica de DRX, no presenta un avance técnico real y no representa un salto

193 p16

cualitativo a la regla técnica porque el efecto técnico asociado fue previsto por D2.

En ese orden de ideas es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la rifaximina que aunque es "nuevo" por no encontrarse reportados los datos de DRX presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene amplio conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que el documento D2 y D3.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D2 frente a la generación de cristales de la rifaximina y utilizaría la enseñanzas de 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 diferentes.

Conclusión:
La reivindicación 1 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 7 dice: "Un proceso de acuerdo a la reivindicación 5 para la producción de rifaximina ϵ , caracterizado por 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 necesaria con el fin de lograr la conversión a la forma ϵ .

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del estado de la técnica:

Solicitud	D2
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 piridinay posterior tratamiento con ácido ascórbico (página 17, ejemplo 6)
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 qque el secado prolonga el tiempo necesaria con el fin de lograr la conversión a la forma ϵ	Se seca (página 17, ejemplo 6)

El documento D2 (página 17, ejemplo 6) se considera el estado de la técnica cercano porque divulga cristales de rifaximina y un procedimiento para prepararlos.

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

El efecto logrado con esta diferencia entre el proceso de D2 y el de la solicitud, consiste en que se logra la conversión de estos a la forma ϵ

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, D3 enseña (pagina 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.

194 177
20

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 figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, 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 (folio 181, página 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 (del cual ya se tiene conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D2) y adicionalmente aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica del campo técnico ⁽¹⁾, por lo que resulta 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.

Conclusión:

La reivindicación 7 cumple el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumple con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Las composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina reivindicada (reivindicaciones 10, 12 y 13), no son inventivas porque el componente que las caracteriza, es decir, el polimorfo rifaximina ϵ no es inventivo.

7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 2004 022 467	1, 2, 5, 6, 8, 9, 10 y 11,13	Novedad
D2	EP 0161534	3,4,7,10, 12 y 13	Nivel inventivo
D3	Remington,17 Edición, paginas 1912 – 1916	3,4,7,10, 12 y 13	Nivel inventivo

8. Respuesta a los argumentos del señor solicitante

Argumentos con respecto modificaciones

1. El señor solicitante argumenta que con fundamento en la facultad que

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

195
178

confiere el artículo 34 de la Decisión 486 para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite se presenta la siguientes modificaciones:

- *Modificación del título a: Formas polimórficas de rifaximina, procesos para su producción y su uso en las preparaciones medicinales.*
- *Nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 1 – 13 reivindicaciones donde se corrigen errores materiales en la reivindicaciones anteriores 3, 5 y 7.*

Se aclara que las modificaciones realizadas al título y al capítulo reivindicatorio son aceptadas porque no amplían el objeto de la solicitud inicial, de acuerdo al artículo 34 de la decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones. Sin embargo, el solicitante debe considerar que el capítulo reivindicatorio aún no cumple con los requerimientos de claridad y suficiencia definidos en el artículo 30 de la decisión 486, tal y como se muestra en el presente concepto.

Argumentos con respecto Novedad

1. El señor solicitante asegura que "no entiende las objeciones planteadas por el examinador como se explica
 - *El examinador establece que D1 enseñaba las características técnicas esenciales de la composición de la reivindicación 5, pero declara que la reivindicación 1 carece de novedad a la luz de D1*
 - *El examinador objeta la novedad de la reivindicación 6, pero luego declara que los picos de cristalografía de D1 no corresponden a los picos de las reivindicaciones 1 y 2. No es claro si la anterioridad D1 afecta o no la novedad de la reivindicación 6"*

Se esclarece que la anterioridad D1 afecta la novedad del **proceso** de la reivindicación independiente 5 y sus reivindicaciones dependientes, que definen la fabricación de la forma δ de rifaximina y por ende de la forma δ de rifaximina, tal y como esta establecido en el examen de patentabilidad del presente concepto. Adicionalmente, se debe considerar que las reivindicaciones 5 y 6 corresponden a reivindicaciones de proceso y sus características técnicas esenciales corresponden a las operaciones definidas para un proceso de preparación de las formas cristalina objeto de la solicitud. Por tal razón se infiere que la novedad de dichas reivindicaciones, evaluada en función de sus características técnicas esenciales, no tiene relación con las reivindicaciones 1 o 2, que corresponden a reivindicaciones de las formas cristalinas objeto de la solicitud.

2. El señor solicitante sostiene "Como se puede observar en a tabla comparativa realizada por el examinador, el proceso de la anterioridad D1 establece el uso de un exceso de 2-amino-4-metilpiridina en tanto que la reivindicación 5 fija el exceso de 2-amino-4-metilpiridina entre 2.9 y 3.5 equivalentes molares. De igual forma la anterioridad D1 solo menciona el paso de adicionar agua, en tanto que la reivindicación 5 fija la cantidad de agua adicionada entre 15% y 70% en peso respecto al peso del etanol. En vista de lo anterior la anterioridad 5 es novedosa por sobre la anterioridad D1. Puesto que la reivindicación 5 es novedosa, la reivindicación 6 también resulta ser novedosa por depender de una reivindicación novedosa(...)"

Se aclara que no es así porque, tal y como se muestra en el examen de patentabilidad del capítulo reivindicatorio modificado, la reacción entre rifamicina O (0.081moles) y 2-amino-4-metilpiridina (0.25moles) tiene un exceso de 2-amino-4-metilpiridina de 3 equivalentes molares, y la cantidad de agua adicionada para generar la precipitación de los cristales (70mL) sobre el etanol (163mL) en el cual se disolvió el sólido corresponde al 55% en peso de agua respecto al peso del etanol. Por tal motivo, la reivindicación 5 no es novedosa respecto de la anterioridad D1

Adicionalmente, la reivindicación dependiente 6, tampoco se considera novedosa por

1016 179
12

cuanto las operaciones descritas adicionalmente (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 en un periodo de 15 minutos a 1 hora antes de ser filtrada; la operación de secado, se realiza hasta que el contenido de agua en peso este 2,5% y 6% y preferentemente entre 3,0% y 4,0%) son divulgadas por D1 (folio 27, reivindicación 9, renglones 4 – 15)

Argumentos con respecto al estudio de nivel inventivo

1. El señor solicitante dice que *"la anterioridad no puede ser tenida en cuenta para evaluar la altura inventiva de la presente solicitud, por lo que el problema técnico objetivo no puede ser como modificar las rifaximinas de D1.(...) El problema técnico a resolver va más allá de simplemente encontrar variaciones a las rifaximinas de D1, puesto que las características y propiedades biológicas de las formas δ y ϵ no se pueden deducir de manera obvia simplemente partiendo de los conocimientos divulgados por D2. De hecho no existe en D1 o D2 evidencia alguna que le permita el técnico medio en la materia concluir que existen más formas polimórficas de rifaximina, por lo que el análisis del examinador evidencia un claro estudio retrospectivo de la solicitud, en contravención a los procedimientos y normas establecidas para el estudio de la altura inventiva"*

Se aclara que el solicitante tiene razón en que el documento D1 no se puede utilizar en el estudio de la altura inventiva de la solicitud, ya que el artículo 16 de la Decisión 486 establece que "Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando", razón por la cual el documento D1 no se utiliza en examen de patentabilidad para evaluar la altura inventiva de la solicitud. Sin embargo el solicitante debe considerar que a partir de las enseñanzas de D2 que muestra la posibilidad de generación de cristales de rifaximina y las enseñanzas de D3 en cuanto a la práctica común del polimorfismo en los estudios de preformulación se puede derivar polimorfos alternativos de una molécula con actividad terapéutica, como las formas δ y ϵ de la rifaximina, tal y como se muestra en el examen de patentabilidad del presente concepto.

2. El señor solicitante argumenta que *"las propiedades in vivo de las formas de rifaximina de la presente solicitud son muy diferentes a las de las formas divulgadas en D1:*

forma	Cmax (ng/ml)	Tmax (horas)	AUC 0-24h (ngh/ml)	AUC 0- ∞ (ngh/ml)	Documento
α	2.6 $\pm$ 0.7	4	17 $\pm$ 7	17 $\pm$ 7	D1
β	1.1 $\pm$ 0.6	4	10 $\pm$ 7	12 $\pm$ 8	D1
γ	1085.1 $\pm$ 78.7	2	4795 $\pm$ 4120	830 $\pm$ 515	D1
δ	308.3 $\pm$ 224.1	2	801 $\pm$ 517	830 $\pm$ 515	Solicitud
ϵ	6.9 $\pm$ 5.1	4	42 $\pm$ 35	77 $\pm$ 42	Solicitud

Si nos referimos a los valores de Cmax, es evidente que el nivel de absorción de rifaximina puede modularse para obtener concentraciones en plasma desde 1ng/ hasta 1000ng/mL. Los polimorfos reclamados en la presente solicitud exhiben valores de absorción que son intermedios comparados con los de los polimorfos de D1. Es importante notar que las formas α y β , las cuales tienen un contenido menor de agua que la forma δ exhiben una absorción menor in vivo que dicha forma δ ."

Se aclara que, tal y como lo muestra el solicitante en la tabla, es incorrecto afirmar que la biodisponibilidad de la forma δ de rifaximina es superior a lo divulgado por la anterioridad D1, ya que la forma γ de rifaximina tiene parámetros de biodisponibilidad (Cmax 1085.1 $\pm$ 78.7ng/mL y AUC 0-24h 4795 $\pm$ 4120ngh/mL) superiores a los de la forma δ de rifaximina (Cmax 308.3 $\pm$ 224.1ng/mL y AUC 0-24h 801 $\pm$ 517ngh/mL) y por

1017 180

18

lo tanto la invención no constituye un avance inventivo en la materia reivindicada, al considerar que el estado del arte enseña formas cristalinas con parámetros de biodisponibilidad superiores a los de la presente solicitud.

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 (60) 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 quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 FEB. 2012

Elaborado por: Maria del Pilar Obando P.
Revisado por: Jacqueline Alfonso 