

Clarke, Mod

COLOMB

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-086429-00008-0000

Fecha: 2011-08-05 15:48:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 12

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.

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 Allano, Italia, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8936 notificado por fijación en lista el 03 de junio de 2011, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1644, 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, el cual consta de 1 – 13 reivindicaciones, en el cual se corrigen dos errores materiales en las reivindicaciones 5 y 7, a saber:

- En la reivindicación 5 se corrige la frase "...a una temperatura de entre 45°C y 645°C..." con "...a una temperatura de entre 45°C y 65°C...";
- En la reivindicación 7 se corrige la frase "...a temperatura ambiente o temperaturas más latas..." con "...a temperatura ambiente o temperaturas más altas...".

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 de claridad y altura inventiva planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la claridad del título, argumentando que el uso de la palabra "NUEVOS" no define adecuadamente la materia objeto de la invención. Con el fin de subsanar esta objeción, el solicitante modifica el título a:

"FORMAS POLIMORFAS δ Y ϵ DE RIFAXIMINA Y PROCESO PARA

P-970

OBTENERLAS”

Por otro lado, el examinador objeta la claridad del ejemplo 3, en el cual se menciona una rifaximina θ que no se encuentra en ningún otro lado de la solicitud. Al respecto, el solicitante quisiera anotar que esto corresponde a un error y que, como se puede observar en la solicitud original en inglés, debería ser rifaximina ϵ .

3. Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud a la luz de la anterioridad CO 2004 022 467 (en adelante D1). Al respecto, el solicitante no entiende las objeciones planteadas por el examinador en su concepto, como se explica a continuación:

- En sus argumentos, el examinador establece que la anterioridad D1 ya enseñaba las características esenciales de la composición de la reivindicación 5, pero más adelante declara que la reivindicación 1 carece de novedad a la luz de la anterioridad D1. Por lo tanto, no es posible establecer con certeza exactamente cuál es la objeción del examinador y cuales reivindicaciones son las que carecen de novedad.

- Por otro lado, 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 de la presente solicitud. Para el solicitante no es claro si esto significa que la anterioridad D1 afecta o no la novedad de la reivindicación 6.

En vista de lo anterior, el solicitante le pide respetuosamente al examinador se sirva aclarar sus objeciones con el fin de poder proporcionar argumentos adecuados para superar las mismas.

Aún así, y a pesar de la falta de claridad de las objeciones del examinador, el solicitante quisiera anotar que, como se estableció en respuesta a la oposición, la novedad es absoluta y que para que un documento pueda afectar la novedad de una solicitud, el mismo debe contener absolutamente todas y cada una de las características de la invención en estudio. Como se puede observar en la 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 la el exceso de 2-amino-4-metilpiridina entre 2,9 y 3,5 equivalentes molares. De igual forma, la anterioridad D1 solo menciona un 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 reivindicación 5 es novedosa por sobre la anterioridad D1.

Puesto que la reivindicación 5 es novedosa, según se establece en el párrafo inmediatamente superior, la reivindicación 6 también resulta novedosa por depender de una reivindicación novedosa. Por lo que la exigencia de examinador, relacionada con el estudio comparativo de la identificación cristalográfica de cada uno de los polimorfos generados en el procedimiento de D1 y de la reivindicación 6, resulta innecesaria. Aún así, y con el ánimo de acelerar el proceso de concesión, el solicitante anexa los estudios comparativos requeridos, ver figuras 1 a 4 anexas.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, argumentando que la anterioridad EP 0161534 (en adelante D2) ya enseñaba un proceso para la síntesis de pirido-imidazo-rifamicinas. De acuerdo con el examinador, el problema técnico que pretende resolver esta invención sería “*¿Cómo modificar la rifaximina conocida en D1 para conseguir una forma alternativa de la molécula?*”. Así mismo, el examinador establece que D1 divulga que la rifaximina es obtenida alternativamente por cristalización bajando la temperatura y con sistemas de solventes que contengan agua.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que, en primer lugar, la anterioridad D1 no puede ser tomada 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. En vista de lo anterior, el examinador solo puede basar su análisis en la información divulgada por D2 donde, como se demuestra a continuación, no existe referencia alguna a métodos para obtener las formas polimórficas δ y ϵ de rifaximina como en la presente solicitud. Por otro lado, 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 al experto 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.

Como se observa en la tabla a continuación, 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	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (Horas)	AUC _{0-24h} (ngh/ml)	AUC _{0-∞} (ngh/ml)	Documento
α	2,6±0,7	4	17±7	17±7	D1
β	1,1±0,6	4	10±7	12±8	D1
γ	1085,1±78,7	2	4795±4120	830±515	D1
δ	308,3±224,1	2	801±517	830±515	Solicitud
ε	6,9±5,1	4	42±35	77±42	Solicitud

Si nos referimos a los valores de C_{max}, es evidente que el nivel de absorción de rifaximina puede modularse para obtener concentraciones en plasma desde 1 ng/ml hasta 1000 ng/ml. Los polimorfos reclamados en la presente solicitud exhiben valores de absorción que son intermedios comparados con los valores 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 in vivo mucho menor que dicha forma δ.

Como se puede notar, la principal diferencia respecto a D1 es que para obtener las formas allí reclamadas simplemente se modifican las condiciones de secado. Los procesos de la anterioridad D1 obtienen una forma α con menos de 4,5% de agua, preferiblemente entre 2,0% y 3,0%; una forma β con un contenido de agua superior al 4,5%, preferiblemente entre 5,0% y 6,0%; y la forma γ es secada hasta un contenido de agua entre 1,0% y 2,0%. Por otro lado, el proceso de la presente solicitud requiere que se controlen todas las etapas del proceso, con énfasis en la etapa de secado. En la presente invención el producto es secado hasta que un análisis de Karl-Fischer y un espectrograma de rayos X confirman que se ha obtenido la forma deseada.

En el estado del arte se divulga que la solubilidad de los compuestos anhídridos es mayor que la de sus hidratos correspondientes, y también se sabe que los hidratos con un mayor contenido de agua son menos solubles (Khankari y colaboradores, *Thermochimica Acta*, 4995; 248:61-79). Sería de esperar que la rifaximina δ, la cual tiene un contenido de agua entre el de la rifaximina α y la rifaximina β, tuviera un valor intermedio de solubilidad. También se establece en el estado del arte que la solubilidad se correlaciona con la biodisponibilidad. Por lo tanto, sería de esperarse que la rifaximina δ, mostrara valores de biodisponibilidad intermedios a los de la rifaximina α y la rifaximina β. Pero este no es el caso ya que, como se puede observar en la tabla de arriba, la

rifaximina δ tiene una biodisponibilidad mayor que la de las formas α y β . Los mismos argumentos pueden emplearse para la rifaximina ϵ . En la siguiente tabla se reportan las relaciones entre la solubilidad de la rifaximina en plasma para sus diferentes formas y contenidos de agua correspondientes.

Forma polimórfica	C _{max} (ng/ml en plasma)	Nivel de hidratación preferido para la forma polimórfica.
Forma β	1,1	De 5% a 6%
Forma δ	308	De 3% a 4,5%
Forma ϵ	6,9	Alrededor de 2%
Forma α	2,9	De 2% a 3%

Las rifaximinas δ y ϵ no solo tienen una biodisponibilidad diferente de las rifaximinas de D1, sino que muestran un comportamiento único que no se correlaciona con el nivel de hidratación, como sería de esperarse de acuerdo con las enseñanzas del arte previo, ya que no sería de esperar que un contenido de agua entre las formas α y β ofreciera mayor absorción in vivo que dichas formas.

Contrario a lo establecido por el examinador, el objeto de la presente solicitud no es como modificar las rifaximinas de D1, sino **como obtener rifaximinas con diferentes valores de biodisponibilidad.**

Ahora bien, como se estableció arriba, la anterioridad D1 no puede ser tenida en cuenta para evaluar la altura inventiva de la solicitud, por lo que el examinador debe demostrar que la anterioridad D2 enseña o sugiere la existencia de las formas polimórficas δ y ϵ de rifaximina, así como también de procesos que permitan obtener dichas formas polimórficas. Como se discute a continuación, la anterioridad D2 no enseña ni sugiere ninguna de las dos.

El documento D2 se relaciona con un nuevo proceso para obtener piridoimidazol-rifamicina, que tiene rendimientos variables entre 60% y 90%. De los 14 ejemplos ofrecidos en D2, solamente los ejemplos 1, 4, 6, 7, 9, 12 y 13 ofrecen alguna información sobre un proceso de cristalización. Aún así, ninguno de dichos ejemplos enseña o sugiere un proceso de cristalización similar al que se reclama en las reivindicaciones 5 y 6 de la presente solicitud.

De otro lado, nada en D2 enseña o sugiere que se estén obteniendo diferentes formas polimórficas de rifaximina y menos aún que se puedan obtener las formas δ y ϵ como se relaman en la presente solicitud. Por lo tanto, en vista de lo anterior, no existe nada en D2 que haga obvia la presente solicitud, por lo que la misma es claramente inventiva por sobre lo divulgado en dicha anterioridad.

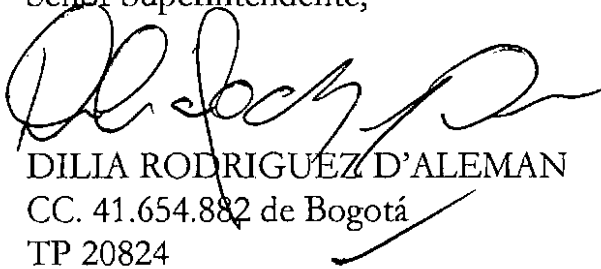
Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

6

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con los requisitos de claridad, unidad de invención y nivel inventivo respecto a las composiciones expuestas en el capítulo reivindicatorio adjunto. 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.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

CHR/srr

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 65°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 y caracterizadas porque las preparaciones para uso tópico se seleccionan de ungüentos, pomadas, cremas, géles y lociones.

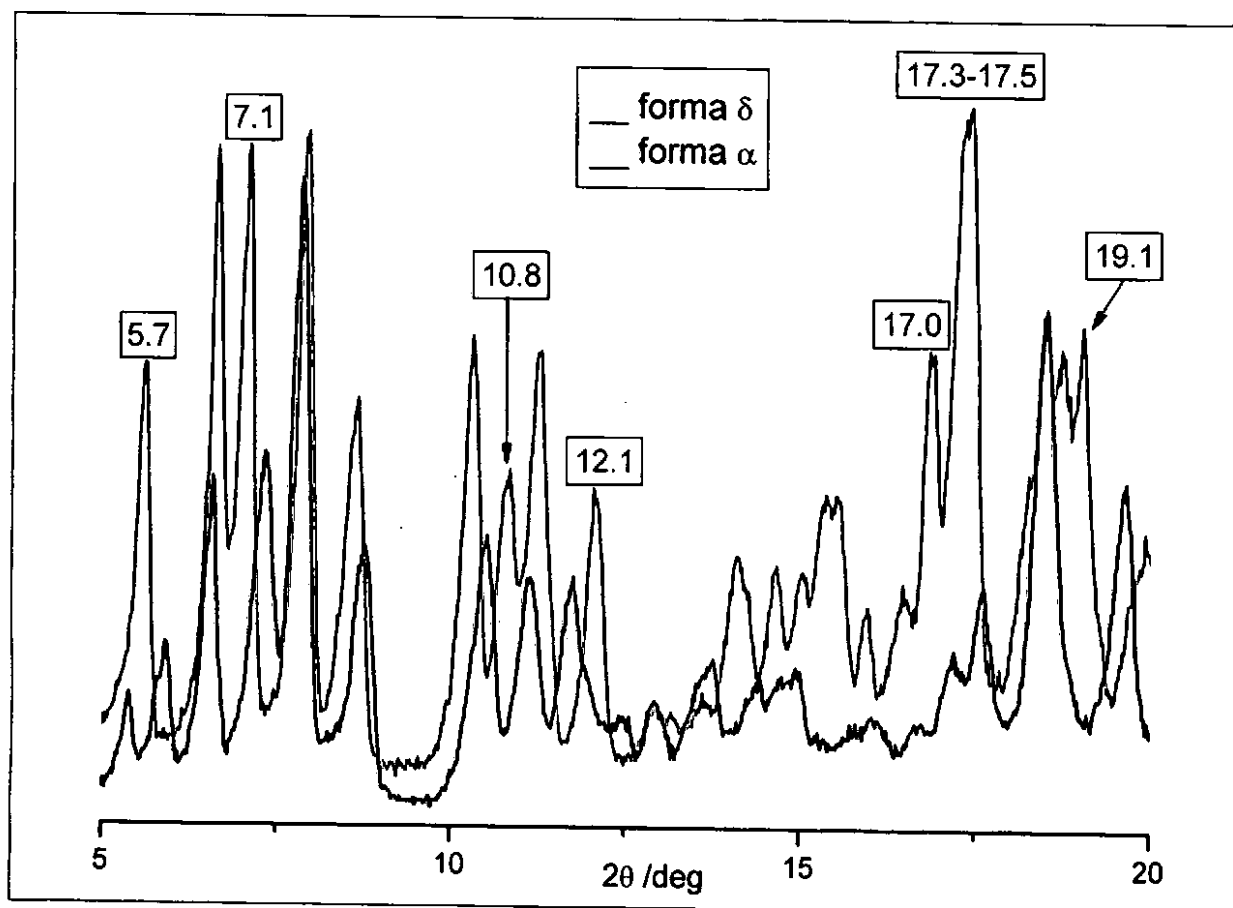


Figure 1- Delta vs. alfa form

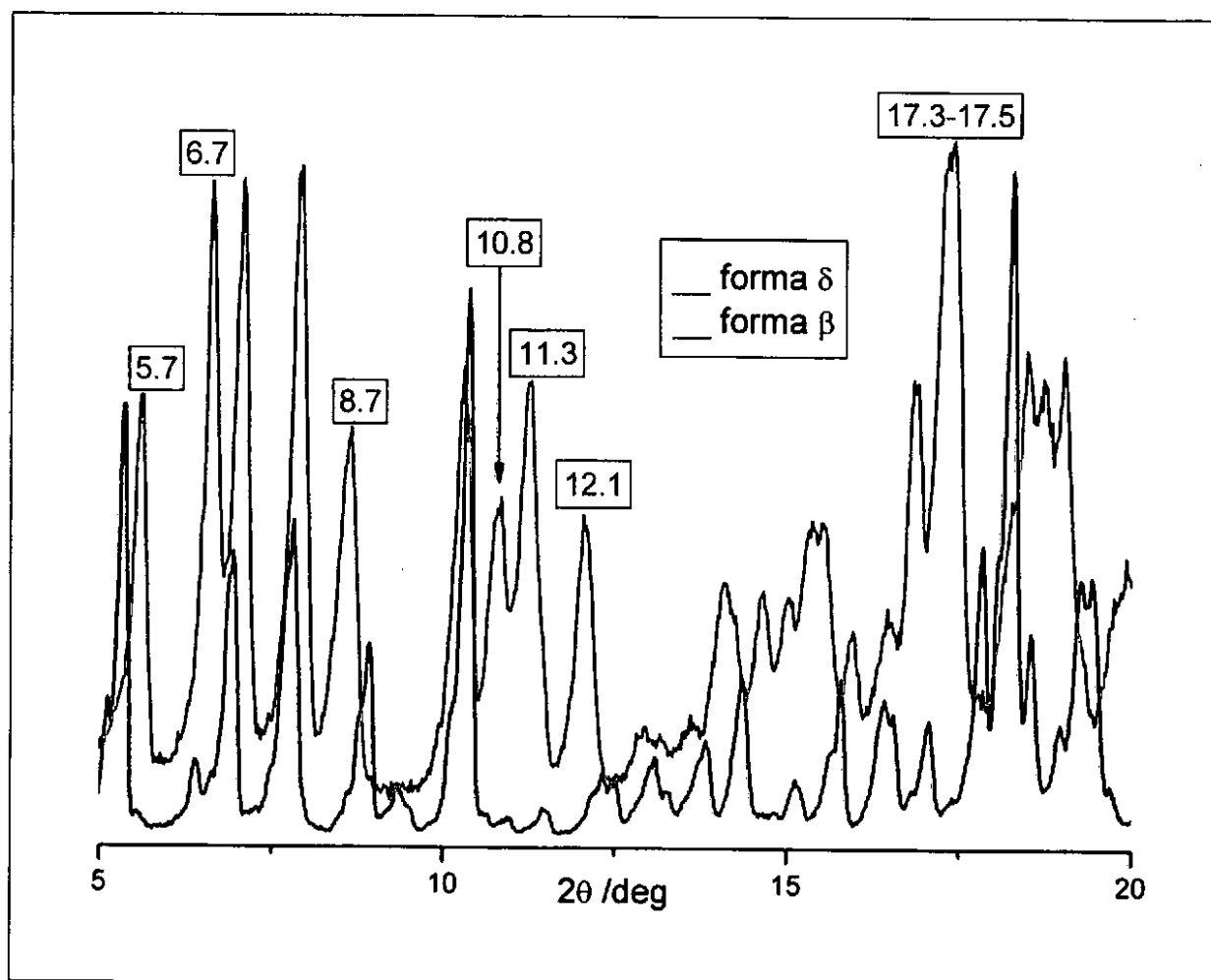


Figure 2 - Delta vs. beta-form

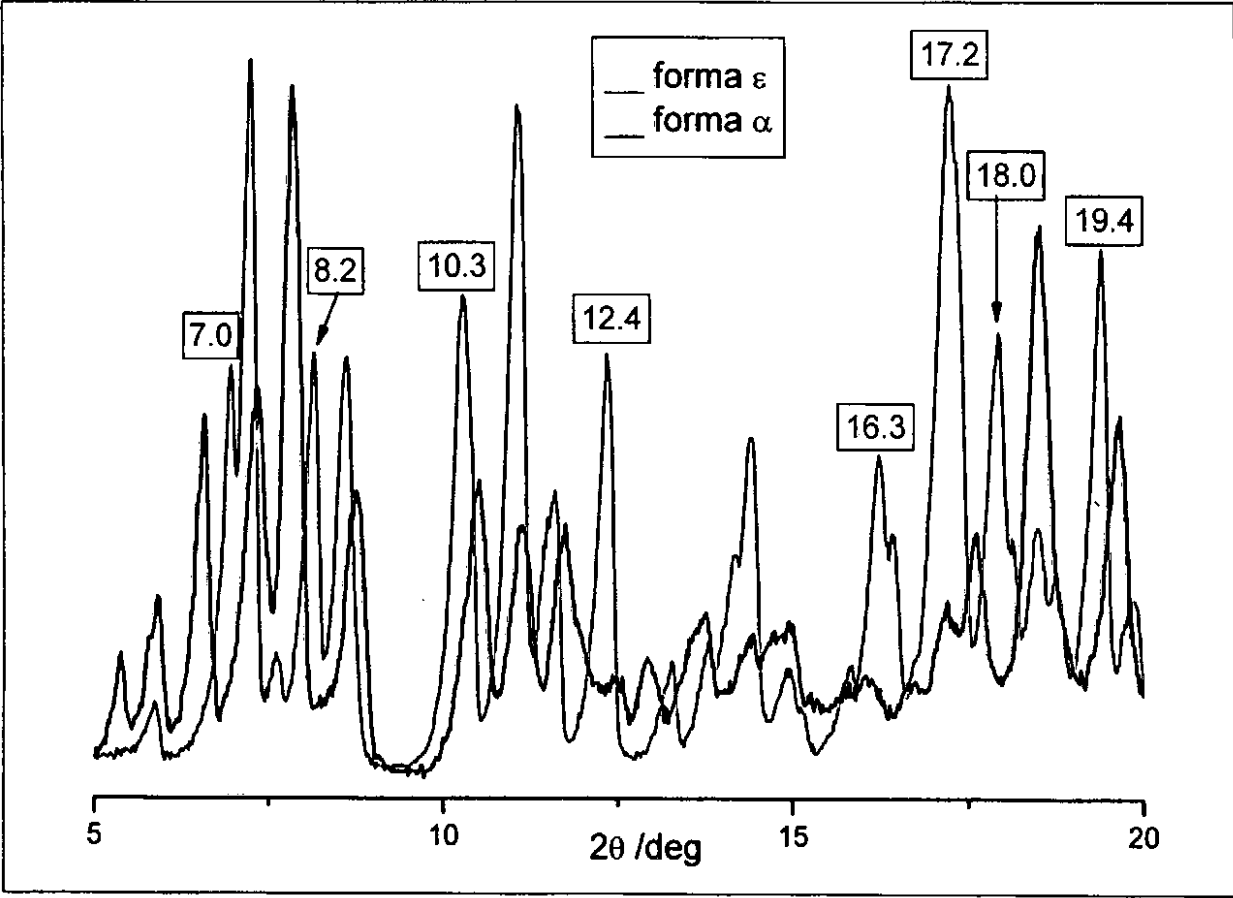


Figure 3 - Epsilon vs. alfa-form

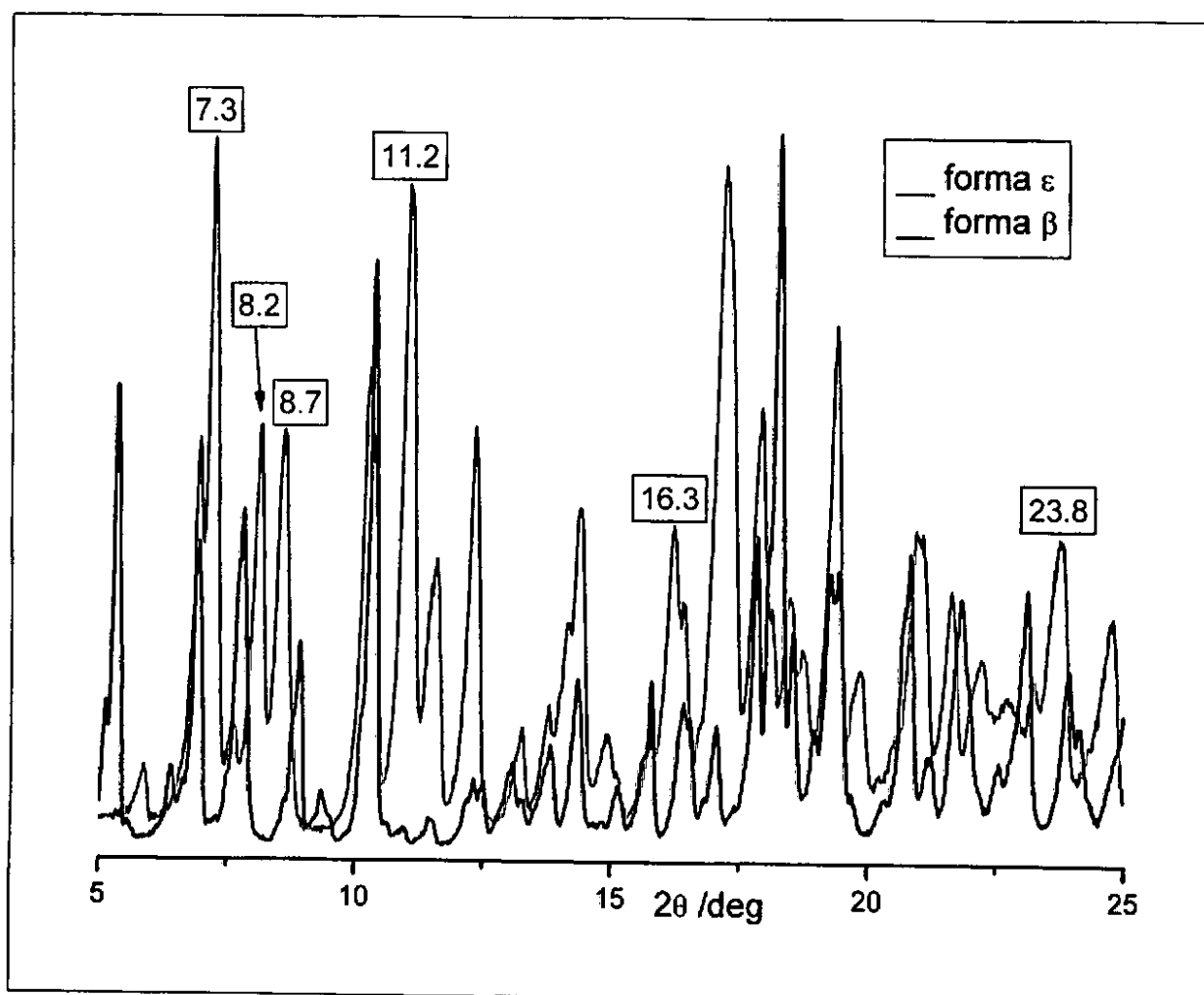


Figure 4 - Epsilon vs. beta-form