



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. 1433 notificado por fijación en lista el 03 de febrero de 2012, 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 – 10 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 de claridad y altura inventiva planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador objeta la suficiencia de la descripción, argumentando que los patrones de difracción no presentan los 20 picos correspondientes a los índices de Miller, medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg en el intervalo más representativo.

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que las figuras muestran la difracción de la luz sobre la cara del cristal y solo algunos picos son considerados importantes para definir un cristal. Es una práctica común, al discutir polimorfismo cristalino, enfocarse en unos pocos picos distintivos que identifican plena e inequívocamente una fase dada. Esto es el equivalente, en cierto sentido, a identificar una persona mediante sus huellas dactilares.

Además, hay un riesgo asociado con el uso de un difractograma completo en lugar de los picos distintivos: si hay una mezcla de polimorfos, por ejemplo, el difractograma completo correspondiente podría ser interpretado de manera errónea como una nueva forma cristalina diferente. Esto también sería el caso si hay un excipiente presente: si los picos distintivos no están bien establecidos, una mezcla de ingredientes farmacéuticos activos y un excipiente podrían parecer como una forma cristalina enteramente nueva (lo que también podría tener consecuencias en la protección del paciente).

En la cristalografía, a veces tres picos de difracción son suficientes para identificar un cristal, pero si el examinador no considera que esta explicación sea válida el solicitante está dispuesto a modificar el capítulo reivindicatorio para caracterizar los polimorfos δ y ϵ de la rifaximina con más picos como se reporta en la descripción y los ejemplos de la preparación de estos polimorfos de rifaximina.

3. Novedad

El examinador objeta la novedad de la presente solicitud a la luz de la anterioridad CO 2004 022 467 (en adelante D1). El examinador argumenta lo siguiente:

“Debido a que un proceso de obtención de cristales bajo un (sic) 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 rifacimina δ corresponden a los mismos agregados moleculares que se enseñan en la anterioridad D1. Por lo cual los cristales de rifacimina δ no son nuevas (sic).”

La principal diferencia entre las reivindicaciones 4, antigua reivindicación 5, de la presente solicitud y la reivindicación 6 de la anterioridad D1 es el contenido de agua del polimorfo de rifacimina. Ya que un contenido de agua de entre 2,5% (p/p) y 6% (p/p), preferiblemente entre 3,0% (p/p) y 4,5% (p/p), es característico del polimorfo δ de rifacimina, mientras que un contenido de agua mayor a 4,5% es característico del polimorfo β de rifacimina, estos tienen diferentes espectros de rayos X.

En particular, como se reporta en la tabla I de la respuesta a la acción oficial anterior, el rango del contenido de agua que caracteriza al polimorfo δ de la rifacimina no se superpone con el contenido de agua de la rifacimina β . Más aún, los valores de C_{max} de dicha tabla claramente muestran que la forma d tiene más biodisponibilidad respecto a la rifacimina b y los diferentes valores in vivo son importantes para demostrar que las dos formas son diferentes y por lo tanto la

forma δ de la presente solicitud es claramente novedosa para el experto con habilidad ordinaria en la materia.

4. Nivel Inventivo

El examinador objeta la altura inventiva de la presente solicitud, argumentando que la anterioridad EP 0161534 (en adelante D2) y la anterioridad D3 ya anticipaban el objeto de las reivindicaciones 1 y 7.

Respecto a la reivindicación 1, el examinador dice que “... la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D2 frente a la generación de cristales de rifaximina y utilizaría las enseñanzas de D3 para llegar a la existencia del polimorfo ϵ reivindicado en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de biodisponibilidad diferentes.”

Al respecto, el solicitante quisiera anotar que la combinación de las anterioridades D2 y D3 solo da la materia objeto de la presente invención al combinarse de manera retrospectiva. La anterioridad D2 solo enseña procesos para la obtención de rifaximina, en tanto que la anterioridad D3 enseña métodos generales de cristalización. El experto medio que quisiera obtener de manera específica la forma ϵ reclamada en la presente solicitud no encontraría enseñanza o sugerencia alguna en D2 o D3 para obtener dicho polimorfo.

Existe una gran diferencia entre saber que se pueden formar polimorfos de un compuesto y obtener dichos polimorfos, y las enseñanzas generales de un libro de teoría básica no le sirven de punto de partida al técnico medio en la materia para obtener un proceso que permite obtener de manera específica una forma cristalina de un compuesto. Si la presente solicitud buscara simplemente obtener cristales de rifaximina, la anterioridad D3 serviría de punto de partida; pero puesto que lo que se busca en la presente solicitud es obtener específicamente las formas δ y ϵ de rifaximina, la anterioridad D3 no contiene las enseñanzas suficientes o necesarias para obtenerlas.

Lo anterior es aún más evidente cuando se considera que la anterioridad no enseña ni sugiere la existencia de formas polimórficas de rifaximina. Por lo que cabe preguntarse, ¿En que se basaría la persona del oficio normalmente versada en la materia para derivar de manera obvia la existencia de diferentes formas polimórficas de rifaximina, si no D2 ni D3 enseñan o sugieren que dichas formas sean posibles o al menos existan? Es claro que esta información solo es evidente tras el estudio retrospectivo de la solicitud, ya que al momento del desarrollo de la invención nada en el arte previo citado por el examinador le enseña o sugiere al

experto medio que la rifaximina tenga diferentes formas cristalinas, ni mucho menos cuales son o como se obtienen.

Como se enseña detalladamente en la presente solicitud, sorprendentemente se ha encontrado que algunos parámetros como por ejemplo las condiciones de preservación y la humedad relativa del ambiente tienen el efecto sorprendente de determinar la forma del polimorfo de rifaximina. También se ha encontrado que la formación de las formas δ y ϵ depende de la presencia de agua dentro del solvente de cristalización, la temperatura de cristalización a la cual se cristaliza el producto y la cantidad de agua presente en el producto al finalizar la etapa de secado.

En conclusión, puesto que ni la anterioridad D2 ni la anterioridad D3 enseñan o sugieren la existencia de diferentes formas cristalinas de rifaximina, es claro que el experto medio en la materia no podría tomar dichos documentos, solos o combinados, como punto de partida para obtener la materia objeto de la presente solicitud de forma obvia. En vista de lo anterior, la materia objeto de la presente solicitud posee nivel inventivo por sobre lo divulgado por las anterioridades D2 y D3.

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. Un polimorfo δ de rifaximina, 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 .
2. Polimorfo δ de rifaximina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el contenido de agua está comprendido entre 3,0% (p/p) y 4,5% (p/p).
3. Polimorfo del antibiótico rifaximina denominado rifaximina ε caracterizado porque dicho polimorfo ε tiene un difractograma de rayos X con picos en $7^{\circ}\pm 0,2$; $7,3^{\circ}\pm 0,2$; $8,2^{\circ}\pm 0,2$; $8,7^{\circ}\pm 0,2$; $10,3^{\circ}\pm 0,2$; $11,1^{\circ}\pm 0,2$; $11,7^{\circ}\pm 0,2$; $12,4^{\circ}\pm 0,2$; $14,5^{\circ}\pm 0,2$; $16,3^{\circ}\pm 0,2$; $17,2^{\circ}\pm 0,2$; $18^{\circ}\pm 0,2$; $19,4^{\circ}\pm 0,2$ grados 2θ .
4. Proceso para la producción de rifaximina δ , 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 así obtenida se purifica disolviéndola en etil alcohol a una temperatura de entre 45°C y 65°C , ocasionando la precipitación por adición de agua, o la disolución, reduciendo la temperatura de la suspensión a un valor entre 28°C y 32°C con el fin de ocasionar el inicio de la cristalización, la suspensión así obtenida es mantenida entre 40°C y 50°C bajo agitación por un periodo de tiempo entre 6 y 24 horas, luego es enfriada, en un periodo entre 15 minutos y una hora, a 0°C antes de ser filtrada, y el secado del sólido obtenido se lleva a cabo hasta que se obtiene un contenido de agua entre 2,5% (p/p) a 6% (p/p), preferiblemente comprendido entre 3,0% y 4,5%.
5. Proceso 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, por

un tiempo entre 6 y 24 horas para obtener rifaximina ϵ con picos de rayos X en $7,0^{\circ} \pm 0,2$; $7,3^{\circ} \pm 0,2$; $8,2^{\circ} \pm 0,2$; $7^{\circ} \pm 0,2$; $8,7^{\circ} \pm 0,2$; $10,3^{\circ} \pm 0,2$; $11,1^{\circ} \pm 0,2$; $11,7^{\circ} \pm 0,2$; $12,4^{\circ} \pm 0,2$; $14,5^{\circ} \pm 0,2$; $16,3^{\circ} \pm 0,2$; $17,2^{\circ} \pm 0,2$; $18,0^{\circ} \pm 0,2$; $19,4^{\circ} \pm 0,2$ grados 2θ .

6. Preparaciones farmacéuticas que comprenden el polimorfo δ o ϵ de rifaximina con excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en forma de tabletas, cápsulas de gelatina duras y blandas, píldoras recubiertas de azúcar, pastillas, obleas, perlas y polvos en empaque sellado.
8. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 para uso oral.
9. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 6 en forma de ungüentos, pomadas, brevas, geles y lociones.
10. Preparaciones farmacéuticas que comprenden rifaximina δ para uso tópico.