



No. 09-010383-00003-0000

Fecha: 2009-10-28 16:49:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

FORMULARIO ÚNICO DE OPOSICIÓN

①

OPOSICIÓN A:

- | | |
|--|--|
| ☒ Patente de Invención. | ☐ Marca Colectiva. |
| ☐ Patente de Modelo de Utilidad. | ☐ Marca de Certificación. |
| ☐ Diseño Industrial. | ☐ Lema Comercial. |
| ☐ Esquema de Trazado para Circuitos Integrados. | |
| ☐ Marcas de Productos o Servicios. | |

②

**SOLICITUD
PUBLICADA**

Número del expediente: 09-010.383

Solicitante: ALFA WASSERMANN S.P.A.

Apoderado: DILIA MARIA RODRIGUEZ D. ALEMAN

Título de la nueva creación o denominación del signo: USO DE POLIOLES
PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA

Gaceta: 606

③ **OPOSICIÓN PRESENTADA POR:**

SOLICITANTE	Nombre: <u>PROCAPS S.A.</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CALLE 80 No. 78b-201</u>	C.C. ☐	NIT ☒
	Nacionalidad o Domicilio: <u>COLOMBIA</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	Lugar de Constitución: <u>BARRANQUILLA</u>	Cual <u> </u>	
	Teléfono: <u>371 99 00</u> Fax: <u>373 08 18</u>	Número <u>890.106.527-5</u>	
	E-mail: <u> </u>		
REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ</u>	IDENTIFICACIÓN	
	Dirección: <u>CARRERA 13 No. 119-95</u>	C.C. ☒	NIT ☐
	Teléfono: <u>(571)213 12 13</u> Fax: <u>(571)612 19 79</u>	C.E. ☐	Otro ☐
	E-mail: <u>negocios@optimum-co.com</u>	Cual <u> </u>	
		Número <u>51.940.252</u> TP <u>82701</u>	

④ **FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN:**

Art.14, 16, 18, 20 y 30 de la Decisión 486 de la CAN

Causal: No cumple con los requisitos de patentabilidad.

Signo opositor:

Justificación:

La presente solicitud no cumple con los requisitos de patentabilidad dado que lo
revelado, ya se encontraba en el estado de la técnica o es posible derivarlo de la
misma tal y como se demostrará en el capítulo "Fundamento de Hechos".

⑤ Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

⑥ ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición.
- ☐ Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

⑦

NOMBRE: CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C. 51.940.252

TP. 82701



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 10383 ✓
Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS
POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA"
Solicitante : ALFA WASSERMANN S.p.A
Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial
N° 606 del 31 de julio de 2009 ✓

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *82701* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *PROCAPS S.A.* ✓ conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA", cuyo titular es ALFA WASSERMANN S.p.A, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada. ✓

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular RIFAXIMINA. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 4 de febrero de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud IT2006MI01692 del 2006-09-05; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 605 del 30 de junio de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008029208 del 2008-03-13.
- 2.2. La solicitud colombiana 09 10383 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de uno o más compuestos (definidos en la presente como “polioles”), que contienen al menos dos grupos hidroxilo, para estabilizar las formas polimórficas de rifaximina; donde dichos polioles se seleccionan del grupo formado por polioles que contienen de dos a siete átomos de carbono y de dos a siete grupos hidroxilo, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos como almidón, celulosa y derivados de la

celulosa, dextrina y maltodextrina, goma xantán, dihidroxiácidos y polihidroxiácidos; donde uno o más polioles tienen la fórmula I: $H-[O-CH(X)-CH_2]_n-OH$ donde X representa hidrógeno o alquilo inferior, y n puede ser de 1 a 20, y donde es con 1,2,3-propanotriol. Adicionalmente la presente solicitud objeto de oposición se refiere a formas polimorfas de rifaximina en estado sólido, donde están estabilizadas por el uso de uno o más polioles, independientemente del contenido residual de agua.

2.3.9.- En primera instancia, se debe advertir que algunas reivindicaciones también se refieren a un uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP1676847 (A1) publicada el 5 de julio de 2006.

2.5. Adicionalmente, además que la presente se refiere a un uso no patentable en Colombia, la materia tampoco cumple con el requisito de altura o nivel inventivo. Efectivamente, a partir de lo revelado en la anterioridad D1, particularmente en la descripción revela el uso de excipientes polioles en una composición que comprende rifaximina alfa, beta o Y según el capítulo reivindicatorio de D1. Esta anterioridad D1, define usuales excipientes de dicha composición tales como manitol, lactosa, sorbitos, almidones, celulosa, goma, polienglicol o polietilglicol según los párrafos 48 y 50. Así las cosas, cualquier persona versada en la materia puede llegar a partir de su conocimiento en combinación con lo revelado en el documento D1 a derivar una formulación de rifaximina estabilizada con polioles. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no comprende altura o nivel inventivo pues lo revelado se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 10383 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."* A la fecha de prioridad, 5 de septiembre de 2005, cualquier persona versada en la materia puede llegar a partir de su conocimiento en combinación con lo revelado en el documento

D1 a derivar una formulación de rifaximina estabilizada con polioles, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio. Por ello no cumple el requisito de Altura o Nivel Inventivo.

2.7.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **“USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA”**, cuyo titular es **ALFA WASSERMANN S.p.A**, solicitud

Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N°
606 del 31 de julio de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener
como prueba en este asunto los siguientes:

- DI: EP1676847 (A1) publicada el 5 de julio de 2006.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de **PROCAPS S.A.**
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.



Derecho de la Competencia, Propiedad
Industrial y Comercio Exterior

4. Copias de los documentos:

- D1: EP1676847 (A1) publicada el 5 de julio de 2006.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.



PODER ESPECIAL

Yo, **WALTER TANAKA TATEKAWA**, mayor de edad y vecino de la ciudad de Barranquilla (Colombia), identificado como aparece al pie de mi firma, quien en el presente documento actúa en calidad de Representante Legal de la sociedad **PROCAPS S.A.** sociedad legalmente constituida y domiciliada en la ciudad de Barranquilla (Colombia), por el presente documento otorgo a la doctora **CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ**, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. 82701 del C.S. de la J., poder especial, amplio y suficiente, para formular oposiciones u observaciones a la solicitud de patente No. 09 010.383, titulada "**USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA**", cuyo titular es **ALFA WASSERMANN S.p.A.**, publicada en la gaceta No. 606 del 31 de julio de 2009.

Nuestro apoderado queda facultado, de manera expresa, para realizar todo tipo de actos necesarios para llevar a cabo el trámite de la oposición, incluyendo, sin limitación, preparar y presentar solicitudes, hacer declaraciones, pagar tasas, contribuciones e impuestos, recabar los títulos o certificados. Asimismo quedan autorizados para impugnar administrativa y judicialmente todo lo que fuere resuelto en el expediente a que se hace expresa referencia en el presente poder, con todas las facultades generales y específicas que fuera requerido para ella.

De la misma manera, además de las facultades que le confiere la naturaleza del presente mandato, se encuentran facultados para recibir, desistir, transigir, sustituir, y reasumir el presente poder, incoar acciones, interponer recursos y demás facultades conferidas por la ley.

Dado y Firmado en Barranquilla (Colombia) a los 16 días del mes de Octubre de 2009.

PROCAPSS.A.

C.C. N° 16'251.923

NIT: 890.106.527-5

Representante Legal

Acepto:

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ

C.C. 51'940.252 de Bogotá

T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

NOTARIA TERCERA DEL CIRCULO DE BARRANQUILLA
ALFONSO LUIS AVILA FADUL
DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO
El suscrito Notario certifica que este escrito fue presentado
personalmente por:

WALTER TANAKA TATEHAWA

Identificado con: 12.51.924 de DANE
Quien declara que su contenido es cierto y que lo firma y
al es suyo.

19 OCT. 2009

MUELLA DEL
COMPARECER





***** Pag. 1
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5-----

EL SUSCRITO SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO DE BARRANQUILLA, CON FUNDAMENTO EN LAS INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL:

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,190 del 22 de Julio de 1976, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 28 de Julio de 1976 bajo el No. 6,070 del libro respectivo, fue constituida la sociedad----- limitada denominada "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINAS LIMITADA "PROCAPS LIMITADA"-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,307 del 28 de Junio de 1979, otorgada en la Notaria Tercera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Julio de 1979 bajo el No. 10,039 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,810 del 31 de Dic/bre de 1980, otorgada en la Notaria Primera de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 30 de Enero de 1981 bajo el No. 12,705 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad de responsabilidad limitada bajo al razon social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA LIMITADA "PROCAPS LI MITADA"-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,755 del 10 de Nov/bre de 1983, otorgada en la Notaria Unica de Soledad, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 22 de Nov/bre de 1983 bajo el No. 17,922 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada----- se transformo en sociedad anonima bajo la denominacion social de "PRODUCTORA DE CAPSULAS DE GELATINA S.A." PROCAPS S.A."-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,615 del 06 de Dic/bre de 1996, otorgada en la Notaria 2a. de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 1996 bajo el No. 67,218 del

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion LABORATORIOS PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 3,775 del 18 de Dic/bre de 1996 otorgada en la Notaria 2a de Barranquilla, inscrito(as) en esta Cámara de Comercio, el 23 de Enero de 1997 bajo el No. 67,704 del libro respectivo, la sociedad antes mencionada-----
cambio de razon social, por la denominacion PROCAPS S.A.-----

C E R T I F I C A

Que dicha sociedad ha sido reformada por las siguientes escrituras y/o documentos privados:

Numero	aaaa/mm/dd	Notaria	No.	Insc o Reg	aaaa/mm/dd
39	1979/01/18	Notaria 3a. de Barranquilla.	9,452		1979/01/24
992	1981/04/30	Notaria 1a de Barranquilla.	13,112		1981/05/06
1,464	1982/08/27	Notaria Unica de Soledad	15,533		1982/09/08
2,744	1983/08/18	Notaria Unica de Soledad	17,416		1983/08/26
3,826	1984/07/16	Notaria Unica de Soledad	19,554		1984/07/27
3,835	1985/08/26	Notaria Unica de Soledad	22,230		1985/09/04
2,260	1986/09/10	Notaria Unica de Soledad.	24,995		1986/09/15
1,849	1989/07/11	Notaria 2a de Barranquilla.	33,909		1989/07/13
444	1990/02/21	Notaria 2a de Barranquilla.	36,101		1990/03/16
3,090	1991/12/17	Notaria 2a de Barranquilla	43,993		1992/01/28
269	1993/02/01	Notaria 2a. de Barranquilla	48,428		1993/02/16
2,342	1993/07/28	Notaria 2a de Barranquilla	50,582		1993/08/10
3,652	1993/11/09	Notaria 2a. de Barranquilla	51,798		1993/11/22
3,615	1996/12/06	Notaria 2a de Barranquilla	67,218		1996/12/20
89	1997/01/16	Notaria 2a de Barranquilla	67,704		1997/01/23
2,070	1997/07/17	Notaria 2a. de Barranquilla	70,627		1997/07/31
2,281	1997/08/04	Notaria 2a. de Barranquilla	70,813		1997/08/14
765	1999/04/22	Notaria 3a. de Barranquilla	80,628		1999/04/23
459	2001/02/21	Notaria 2a. de Barranquilla	91,502		2001/02/23
2,608	2001/10/05	Notaria 2a de Barranquilla	95,771		2001/11/08
1,730	2004/07/29	Notaria 2 de Barranquilla	112,999		2004/08/26
416	2005/03/03	Notaria 2. de Barranquilla	116,364		2005/03/10
1,613	2005/07/28	Notaria 2. de Barranquilla	119,322		2005/08/18
710	2009/05/05	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130		2009/06/30
1,054	2009/06/25	Notaria 3 a. de Barranquilla	150,130		2009/06/30

C E R T I F I C A

Que de acuerdo con la(s) escritura(s) arriba citada(s), la sociedad se rige por las siguientes disposiciones:

DENOMINACION O RAZON SOCIAL:

PROCAPS S.A.-----

SIGLA: PROCAPS.

DOMICILIO PRINCIPAL: Barranquilla.

NIT No: 890.106.527-5.

MATRICULA MERCANTIL: 24,802.



***** Pag. 2
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890106527-5

C E R T I F I C A

Dirección para notificaciones judiciales:

CL 80 No 78 B - 201

De la ciudad de Barranquilla

C E R T I F I C A

DURACION: El término de duración de la sociedad se fijó hasta el 18 de Agosto de 2073

C E R T I F I C A

OBJETO SOCIAL: El objeto principal de la sociedad sera: a) La fabricación, importación y comercialización de alimentos procesados y suplementos dietarios. b) La fabricación de capsulas y otros productos similares a partir de materiales tales como gelatinas u otros de distinta naturaleza, que puedan ser utilizados como envases o recipientes de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano y veterinario. c) La investigación, desarrollo y fabricación de toda clase de productos y sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas para uso y consumo humano, animal y vegetal. d) La compra y venta de materias primas, insumos y productos intermedios necesarios para los procesos de fabricación de sustancias quimicas, farmaceuticas, alimenticias y cosmeticas, asi como la comercialización interna y externa de los productos terminados. e) La compra, venta, importación, exportación y distribución de toda clase de elementos instrumentales y equipos medicos, quirurgicos, odontologicos y hospitalarios para la salud humana y animal. f) La compra, venta, exportación, fabricación, importación, distribución de dulces, confites, galletas y todo tipo de golosinas o alimentos para el consumo humano. g) Actuar como representante o agente de personas naturales y juridicas, nacionales y extranjeras en la realización de operaciones o transacciones relacionadas con la industria farmaceutica y en especial con cualquiera de las actividades descritas en los literales a), b), c), d) y e) antes descritos. h) Prestar los servicios de asesorias y consultoria en las areas administrativas, de mercadeo, analisis clinico, asistencia tecnica, investigación, costos y producción, exportaciones, importaciones, ventas, relacionadas con iguales o similares actividades a las que constituyen el objeto de PROCAPS S.A., asi como los de publicidad y promoción de productos quimicos, alimenticios, cosmeticos y

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5.

farmaceuticos para uso humano, animal o industrial. i) Adquirir, operar, administrar y explotar, a cualquier titulo, empresa o establecimientos dedicados a la investigacion, desarrollo, fabricacion o comercializacion de productos quimicos, farmaceuticos, alimenticios, hospitalarios o cosmeticos. En desarrollo de su objeto principal, la sociedad podra tomar interes social como accionista, socio o fundador de empresas que tengan igual o similar objeto, comprar, vender, importar y exportar maquinarias, insumos y repuestos requeridos para el desarrollo de sus actividades; tomar dinero en prestamo, financiar y garantizar las operaciones comerciales que celebre con terceros relativas a su objeto; celebrar y ejecutar todo tipo de actos y contratos necesarios para desarrollar sus operaciones; girar, aceptar, otorgar y protestar todo tipo de titulos valores e instrumentos negociables, comprar, vender y constituir gravámenes sobre bienes muebles e inmuebles, designar representantes apoderados en el pais y en el exterior y, en general, realizar cualquier acto o negocio que sea necesario o conveniente para el desarrollo de su objeto social y para la mejor proteccion de sus intereses corporativos o la de sus socios. La sociedad podra garantizar el cumplimiento de sus obligaciones adquiridas por terceros o por sus socios, para lo cual podra inclusive constituir gravámenes reales sobre sus bienes de cualquier naturaleza.

C E R T I F I C A

CAPITAL

Nro Acciones

Valor Acción

Autorizado

\$*****2,000,000,000 *****2,000,000 *****1,000

Suscrito

\$*****1,229,071,000 *****1,229,071 *****1,000

Pagado

\$*****1,229,071,000 *****1,229,071 *****1,000

C E R T I F I C A

ADMINISTRACION: La direccion y administracion de la sociedad corresponde a la Asamblea General de Accionistas, a la Junta Directiva, al Presidente, al Vicepresidente y a un Gerente General. Corresponde a la Junta Directiva las siguientes funciones y atribuciones entre otras: Autorizar cualquier acto o contrato cuya cuantia sea superior al equivalente en pesos Colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la transaccion. Cuando se trate de operaciones en virtud de las cuales la sociedad garantice obligaciones de terceros o de los socios se requerira que la operacion sea aprobada con el voto de por lo menos 2/3 partes de los integrantes de la Junta Directiva. La sociedad tendra un Presidente, quien ejercera la representacion legal de la sociedad y tendra las siguientes atribuciones entre otras: Ejecutar las decisiones de la Asamblea General de Accionistas y de la Junta Directiva. Ejercer la Representacion Legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se



***** Pag. 3
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a doscientos cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$250.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la transacion o celebracion del acto. Las demás funciones que le correspondan como Representante Legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Presidente tendra un suplente, designado por la Junta Directiva, quien reemplazara al Presidente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con entidades facultades y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un Vicepresidente designado por la Junta Directiva, quien tambien ejercera la representacion legal de la sociedad, pudiendo ejercerla conjunta o separadamente con el Presidente. El vicepresidente tendra las siguientes facultades entre otras Ejecutar dentro de su competencia las decisiones de la Asamblea General de Accionistas, de la Junta Directiva y del Presidente. Ejercer la representacion legal de la sociedad en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Constituir apoderados judiciales y extrajudiciales, recibir notificaciones, absolver interrogatorios de parte, confesar obligaciones de la sociedad, transigir, desistir y allanar a la sociedad en cualquier asunto judicial. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantía sea igual o inferior al equivalente en pesos colombianos a ciento cincuenta mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$150.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el día en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza muebles, acciones, cuotas o partes de interes inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad, o de constituir gravámenes sobre cualquiera de los anteriores, facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente. Las demás funciones que le corresponda como Representante legal por disposicion de la ley, de estos estatutos o de la Junta Directiva. El Vicepresidente tendra (1) suplente, designado por la Junta Directiva, quien lo reemplazara conjunta o separadamente en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, con identicas facultades y sin que sea necesario para

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5.

ello acreditar la ausencia del principal. La sociedad tendra un (1) Gerente General, con su respectivo Suplente, designados por la Junta Directiva. El Suplente reemplazara al Gerente General, en sus faltas temporales, absolutas o meramente accidentales, quien junto con el gerente general, llevaran la representacion legal de la sociedad, con identicas facultades, pudiendolas ejercer conjunta o separadamente con el Presidente y Vicepresidente, con identicas facultades que el Gerente General y sin que sea necesario para ello acreditar la ausencia del titular. El Gerente General tendra las siguientes facultades entre otras: Ejercer la representacion legal de la sociedad, en todos los actos y contratos que se requieran para el desarrollo del objeto social, de conformidad con lo previsto en las leyes y en los presentes estatutos. Aprobar y celebrar en nombre de la sociedad todo acto o contrato cuya cuantia sea igual o inferior al equivalente en pesos Colombianos a Cincuenta Mil dolares de los Estados Unidos de America (US\$50.000), liquidados a la tasa de cambio representativa del mercado vigente el dia en que se surta la aprobacion o celebracion del acto, siempre que no se trate de enajenar a cualquier titulo bienes inmuebles o cualquier otro activo fijo de la sociedad, inclusive de naturaleza mueble, acciones, cuotas o partes de interes, inversiones y todo tipo de derechos de la sociedad o de constituir gravámenes sobre cualquiera de las anteriores facultades que radican exclusiva y privativamente en cabeza del Presidente.

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:
PROCAPS S.A. ---

cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 170,838 del libro respectivo, y según Acta No. 127 del 22 de Marzo de 2000 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad:

PROCAPS S.A. ---
cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 29 de Mayo de 2000 bajo el No. 87,250 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

CLASE: JUNTA DIRECTIVA

Principales

- | | |
|---------------------------|--------------------|
| 1. Minski Gontovnik Ruben | CC. *****7,463,982 |
| 2. Minski Gontovnik Meyer | CC. *****7,461,324 |
| 3. Minski Gontovnik Jose | CC. *****8,671,834 |

Suplentes

- | | |
|-----------------------------|----------------------|
| 1. Minski Zirberblum Elliot | CC. *****72,219,541 |
| 2. Minski Deitel Daniel | ***** |
| 3. Minski Sharon | PA. *990,212,082,805 |

C E R T I F I C A



***** Pag. 4
CAMARA DE COMERCIO
DE BARRANQUILLA
12*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.

NIT: 890.106.527-5

Que según Acta No. 116 del 27 de Junio de 1997 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 15 de Agosto de 1997 bajo el No. 70,838 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Presidente.	
Minski Gontovnik Ruben	CC.*****7,463,982
Suplente del Presidente	
Minski Minski Abraham	CC.*****802,575
Vicepresidente	
Minski Gontovnik Meyer	CC.*****7,461,324
Suplente del vicepresidente	
Minski Gontovnik Jose	CC.*****8,671,834

CERTIFICA

Que según Acta No. 11 del 01 de Febrero de 2001 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 12 de Febrero de 2001 bajo el No. 91,273 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Gerente General.	
Uribe Ochoa Guillermo Luis	CC.*****70,073,754

CERTIFICA

Que según Acta No. 406 del 02 de Sep/bre de 2004 correspondiente a la Junta Directiva en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 09 de Sep/bre de 2004 bajo el No. 113,263 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
Suplente del Gerente.	
Tanaka Tatekawa Walter	CC.*****16,251,923

CERTIFICA

Que según Acta No. 124 del 29 de Marzo de 1999 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 04 de Agosto de 1999 bajo el No. 82,226 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre	Identificación
--------------	----------------

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. -
NIT: 890.106.527-5.

Revisor Fiscal Ppal
Vargas Pertuz Ana Isabel

CC.*****32,696,645

C E R T I F I C A

Que según Acta No. 151 del 31 de Marzo de 2009 correspondiente a la Asamblea de Accionistas en Barranquilla, de la sociedad: PROCAPS S.A. cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 30 de Julio de 2009 bajo el No. 151,129 del libro respectivo, fueron hechos los siguientes nombramientos:

Cargo/Nombre
Suplente del Revisor Fiscal.

Duarte Diaz David

Identificación

CC.*****73,115,965

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 2784 del 07 de Dic/bre de 2007, otorgada en la Notaria 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 20 de Dic/bre de 2007 bajo el No. 3,492 del libro respectivo,

y las inscripciones 3.492-1, 3.493, 3.494, 3.495, 3.496, 3.497, ---

3.498, 3.499, 3.500, 3.501, 3.502, 3.503, 3.504, 3.505, 3.506, ---

3.507, Consta que RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, ---

obrando como Presidente y Representante Legal de la sociedad C.I.

NATURMEGA S.A. que obrando en su condición de Presidente y ---

Representante Legal de la sociedad PROCAPS S.A., el presidente ---

debidamente facultado por los Estatutos Sociales y por el Maximo

Organo Social, otorga los siguientes poderes: Otorgar poder ---

general, amplio y suficiente a los doctores JOSEFINA (DEL CARMEN

MIELES BUELVAS CC.No.33.138.497; a MARCELA CARVAJALINO PAGANO ---

CC.No.22.579.748; CRISTINA VIOLI FRANCESCHINI CC.No.22.463.716, con

las facultades que se transcriben a continuación: a.- Para que ---

representen a la sociedad PROCAPS S.A. ante todo tipo de ---

autoridades administrativas y jurisdiccionales, en asuntos de ---

naturaleza civil, laboral, comercial, penal, aduanera, cambiaria,

tributaria, policiva, administrativa y fiscal. b.- Contestar y ---

presentar demandas, requerimientos, recursos, pedir y aportar ---

pruebas, recibir, notificarse, ejercer la acción de tutela, ---

tramitar incidente de desacato, comparecer en los procesos que ---

cursen contra la sociedad, allanarse en nombre de la sociedad en

los asuntos que sean necesarios, transigir, desistir, sustituir,

renunciar y reasumir el poder. c.- La facultad expresa de ---

conciliar por tanto pueden llegar a acuerdos conciliatorios, ---

transaccionales, judiciales (o) extrajudiciales (o) extrajudiciales,

cualquiera que sea su cuantía, para lo cual las apoderadas deben

aportar la autorización simple y escrita del Representante legal

de la sociedad d.- Podrán presentar solicitudes de devolución y/o

compensación de impuestos, ventas y rentas, recibir los pagos por

las devoluciones y adelantar todo trámite o proceso administrativo

ante la DIAN, de tal forma que en ningún momento quede sin ---

representación legal de la sociedad. PODERES ESPECIALES: a.- Se ---

confiere poder especial, amplio y suficiente a las personas que se

determinan seguidamente, que conforman el grupo A y B, para, para



***** Pag. 5
 CAMARA DE COMERCIO
 DE BARRANQUILLA
 12*****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A.-----

NIT: 890.106.527-5

que conjuntamente suscriban contratos de suministros de mercancías y servicios con entidades oficiales, hasta la suma de OCHOCIENTOS MIL DOLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA (US800.000.00), liquidados a la tasa representativa del mercado vigente en el día que se realice la respectiva transacción. Grupo A. WALTER NANAKA TATEKAWA CC.No.16.251.923, CLAUDIA TANGARIFE CASTILLO CC.No.41.660.293, CARMEN ALICIA FLOREZ CC.No.22.434.044, IVAN VILLAREAL CAMACHO CC.No.91.201.749, CARMEN ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS CC.No.22.377.540, DAVID ANTONIO CHARRIS GIRALDO CC.No.19.341.274, RICARDO DORADO HURTADO CC.No.79.715.772, JAIME FORERO LLINAS CC.No.19.300.593. b.- Se confiere poder especial amplio y suficiente al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS S.A., suscriban declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad, en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto quedan facultados para firmarlas, como también los demás documentos relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. c.- Otorgar poder especial amplio y suficiente al señor MARLON TATIS PAREDES CC.No.72.176.874 y al señor WILLIAM ALBERTO BARROS CERRA CC.No.8.715.941, para que en nombre y representación de PROCAPS S.A., suscriban las declaraciones, reportes y cualquier documento relacionado con los trámites o registros de Comercio Exterior y o cualquier entidad del Estado que haga sus veces: d) Otorgar poder especial amplio y suficiente a la doctora CARMEN ALICIA HERRERA DIAZGRANADOS, CC.No.22.377.540 y al doctor WALTER TANAKA TATEKAWA, CC.No.16.251.923, para que en nombre y representación de PROCAPS S.A., endosen los títulos valores de la sociedad hasta por la suma de UN MIL MILLONES DE PESOS (1.000.000.000.00) M.L. CUARTO: El representante legal de la sociedad PROCAPS S.A.; doctor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, manifiesta que la presente reforma fue aprobada por la Asamblea General Extraordinaria de Accionista de PROCAPS S.A., con observancia de las disposiciones legales y estatutarias.

C E R T I F I C A

Que por Escritura Pública No. 1,933 del 16 de Sep/bre de 2008, otorgada en la Notaría 2 a. de Barranquilla cuya parte pertinente se inscribió en esta Cámara de Comercio, el 06 de Octubre de 2008 bajo el No. 3,748 del libro respectivo, Consta que el señor RUBEN MINSKI GONTOVNIK, C.C. No. 7.463.982, que comparece en su condición de Presidente y Representante Legal de la Sociedad PROCAPS S.A., confiere por medio de este instrumento publico Poder especial Amplio y Suficiente a la doctora MILENA

***** C O N T I N U A *****

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O DE INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

PROCAPS S.A. ---
NIT: 890.106.527-5. ---

ESCAFFI PARDO, C.C. No. 32.758.420, para que en nombre y representacion de PROCAPS S.A., suscriba declaraciones cambiarias, aduaneras y tributarias a que este obligada la sociedad en el giro normal de sus negocios y operaciones sociales, por tanto queda facultada para firmar, como tambien los demas documentos relacionados con ellas, notificarse, aportar y solicitar las pruebas que sean necesarias. ---

C E R T I F I C A

Que en esta Cámara de Comercio no aparecen inscripciones posteriores de documentos referentes a reforma, disolución, liquidación o nombramientos de representantes legales de la expresada sociedad.

C E R T I F I C A

Que su última Renovación fue el: 27 de Marzo de 2009.

La información sobre embargos de establecimiento se suministra en Certificados de Matrícula, la de contratos sujetos a registro, en Certificados Especiales.

C E R T I F I C A

Que los actos de registro aquí certificados quedan en firme cinco días hábiles después de la correspondiente inscripción, siempre que, dentro de dicho término, no sean objeto de los recursos de reposición ante esta entidad, y/o de apelación para ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

m. p. j. s.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010383- -00003-0000

Fecha: 2009-10-28 16:49:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 72,141
FECHA : SEPTIEMBRE 25 DE 2009

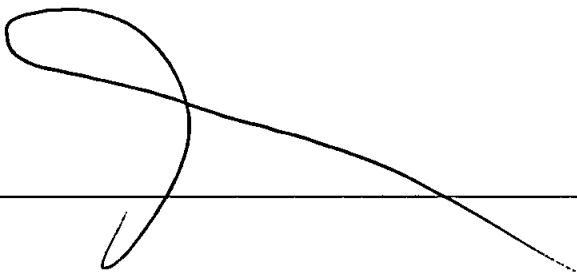
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LAB. PROCAPS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	129944592	31/08/2009	1,148,000.00

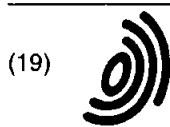
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	287,000.00
		TOTAL :	\$ 287,000.00

SON: DOSCIENTOS OCHENTA Y SIETE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 676 847 A1**

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
05.07.2006 Bulletin 2006/27

(51) Int Cl.:
C07D 498/22 ^(2006.01) *A61K 31/437* ^(2006.01)
A61P 31/04 ^(2006.01)

(21) Application number: 06004219.9

(22) Date of filing: 09.03.2004

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK

(30) Priority: 07.11.2003 IT MI20032144

(62) Document number(s) of the earlier application(s) in
accordance with Art. 76 EPC:
04005541.0 / 1 557 421

(71) Applicant: ALFA WASSERMANN S.p.A.
65020 Alanno (PE) (IT)

(72) Inventors:
• Viscomi, Giuseppe C.
40133 Bologna (IT)
• Campana, Manuela
40133 Bologna (IT)
• Braga, Dario
40133 Bologna (IT)

- Confortini, Donatella
40133 Bologna (IT)
- Cannata, Vincenzo
40133 Bologna (IT)
- Severini, Denis
40133 Bologna (IT)
- Righi, Paolo
40133 Bologna (IT)
- Rosini, Goffredo
40133 Bologna (IT)

(74) Representative: Bianchetti, Giuseppe
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Plinio, 63
20129 Milano (IT)

Remarks:

This application was filed on 02 - 03 - 2006 as a
divisional application to the application mentioned
under INID code 62.

(54) Polymorphous forms of rifaximin as antibiotics

(57) Crystalline polymorphous forms of the rifaximin (INN) antibiotic named rifaximin α and rifaximin β , and a poorly crystalline form named rifaximin γ have been discovered. These forms are useful in the production of medicinal preparations for oral and topical use and can be obtained by means of a crystallization process carried out by hot-dissolving the raw rifaximin in ethyl alcohol

and by causing the crystallization of the product by the addition of water at a determinate temperature and for a determinate period of time. The crystallization is followed by drying carried out under controlled conditions until a specific water content is reached in the end product.

EP 1 676 847 A1

Description

Background of the invention

[0001] Rifaximin (INN; see The Merck Index, XIII Ed., 8304) is an antibiotic pertaining to the rifamycin class, specifically it is a pyrido-imidazo rifamycin which is described and claimed in the Italian Patent IT 1154655. European Patent EP 0161534 describes and claims a process for its production starting from rifamycin O (The Merck Index, XIII Ed., 8301).

[0002] Both of these patents describe the purification of rifaximin in a generic way stating that the crystallization can be carried out in suitable solvents or solvent systems and summarily showing in some examples that the product coming from the reaction can be crystallized from the 7:3 mixture of ethyl alcohol/water and can be dried both under atmospheric pressure and under vacuum. Neither of these patents disclose the experimental conditions of crystallization and drying, nor any distinctive crystallographic characteristic of the resulting product.

[0003] The presence of different polymorphs was previously unknown and therefore the experimental conditions described in both patents had been developed to produce a homogeneous product having a suitable purity from the chemical point of view, apart from the crystallographic aspects of the product itself.

[0004] It has now been found, unexpectedly, that some polymorphous forms exist whose formation, in addition to the solvent, depends on the conditions of time and temperature at which both the crystallization and the drying are carried out.

[0005] These orderly polymorphous forms are identified as rifaximin α (figure

1) and rifaximin β (figure 2) on the basis of their respective specific diffractograms, while the poorly crystalline form with a high content of amorphous component is identified as rifaximin γ (figure 3) in the present application.

[0006] The polymorphous forms of rifaximin have been characterized using powder X-ray diffraction.

[0007] The identification and characterization of these polymorphous forms and, contemporarily, the definition of the experimental conditions for obtaining them is very important for a compound endowed with pharmacological activity which, like rifaximin, is marketed as a medicinal preparation both for human and veterinary use. It is known that the polymorphism of a compound that can be used as an active principle in a medicinal preparation can influence the pharmaco-toxicologic properties of the drug. Different polymorphous forms of an active principle can have different bioavailability, solubility, stability, colour, compressibility, flowability and workability with consequent modification of the profiles of toxicological safety, clinical effectiveness and productive efficiency.

[0008] The significance of different polymorphous

forms is confirmed by the fact that the authorities which regulate the grant of authorization for the marketing of drugs require that the manufacturing methods of the active principles are standardized and controlled in such a way that they give homogeneous and sound results in terms of polymorphism of the production batches (CPMP/QWP/96, 2003 - Note for Guidance on Chemistry of new Active Substance; CPMP/ICH/367/96 - Note for guidance specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances; Date for coming into operation: May 2000).

[0009] The need for the above-mentioned standardization has been further strengthened, just in the field of rifamycin antibiotics, by Henwood S.Q., de Villiers M.M., Liebenberg W. and Lötter A.P., Drug Development and Industrial Pharmacy, 26 (4), 403-408, (2000), who have ascertained that different production batches of rifampicin (INN) made by different manufacturers show different polymorphous characteristics, and as a consequence they show different profiles of dissolution together with consequent alteration of the respective pharmacological properties.

[0010] By applying the processes of crystallization and drying generically disclosed in the previous patents IT 1154655 and EP 0161534 it has been found that under some experimental conditions the poorly crystalline form of rifaximin is obtained while under other experimental conditions the other crystalline polymorphous forms of rifaximin are obtained. Moreover it has been found that some parameters, which are not disclosed in the above-mentioned patents (e.g. the conditions of preservation and the relative humidity of the ambient) have a surprising effect on the form of the polymorph.

[0011] The polymorphous forms of rifaximin of the present patent application were not previously seen or hypothesized. The general thought at the time was that a sole homogeneous product would always be obtained regardless of which method was chosen within the range of the described conditions, irrespective of the conditions used for crystallizing, drying and preserving.

[0012] It has now been found that the formation of the α , β and γ forms depends on the presence of water within the crystallization solvent, on the temperature at which the product is crystallized and on the amount of water present into the product at the end of the drying phase.

[0013] The form α , the form β and the form γ of rifaximin have then been synthesised and they are the object of the present invention.

[0014] Moreover it has been found that the presence of water in rifaximin in the solid state is reversible, so that absorption and/or cession of water can take place under suitable ambient conditions. Consequently, rifaximin is susceptible to transition from one form to another, also remaining in the solid state, without the need to be dissolved and recrystallized. For example, the polymorph α , by adding water by hydration until a content higher than 4.5% is reached, turns into the polymorph β , which

in its turn, losing water by drying until a content lower than 4.5% is reached, turns into the polymorph α .

[0015] These results have a remarkable importance as they determine the conditions of industrial manufacturing of some steps which would previously not have been considered critical for the determination of the polymorphism of a product, like for instance the washing of a crystallized product, or the conditions of preservation of the end product, or the characteristics of the container in which the product is preserved.

[0016] The above-mentioned α , β and γ forms can be advantageously used as pure and homogeneous products in the manufacture of medicinal preparations containing rifaximin.

[0017] As previously indicated, the process for manufacturing rifaximin from rifamycin O disclosed and claimed in EP 0161534 is deficient from the point of view of the purification and identification of the product obtained. It shows some limits also from the synthetic point of view as regards, for instance, the very long reaction times, from 16 to 72 hours, which is unsuitable for industrial use and moreover because it does not provide for the *in situ* reduction of the oxidized rifaximin that may be formed within the reaction mixture.

[0018] Therefore, a further object of the present invention is an improved process for the industrial manufacturing of the α , β and γ forms of rifaximin, herein claimed as products and usable as defined and homogeneous active principles in the manufacture of the medicinal preparations containing such active principle.

Description of the invention

[0019] As stated above, the form α , the form β and the form γ of the antibiotic known as rifaximin (INN), processes for their production and the use thereof in the manufacture of medicinal preparations for oral or topical administration, are the object of the present invention.

[0020] One embodiment of the present invention comprises reacting one molar equivalent of rifamycin O with an excess of 2-amino-4-methylpyridine, preferably from 2.0 to 3.5 molar equivalents, in a solvent mixture made of water and ethyl alcohol in volumetric ratios between 1:1 and 2:1, for a period of time between 2 and 8 hours at a temperature between 40°C and 60°C.

[0021] At the end of the reaction the reaction mass is cooled to room temperature and is added with a solution of ascorbic acid in a mixture of water, ethyl alcohol and aqueous concentrated hydrochloric acid, under strong stirring, in order to reduce the small amount of oxidized rifaximin that forms during the reaction. Finally the pH is brought to about 2.0 by means of a further addition of a concentrated aqueous solution of hydrochloric acid, in order to better remove the excess of 2-amino-4-methylpyridine used in the reaction. The suspension is filtered and the obtained solid is washed with the same solvent mixture water/ethyl alcohol used in the reaction. Such semifinished product is called "raw rifaximin".

[0022] The raw rifaximin can be directly submitted to the subsequent step of purification. Alternatively, if the semifinished product is to be preserved for a long time, the raw rifaximin can be dried under vacuum at a temperature lower than 65°C for a period of time between 6 and 24 hours, such semifinished product is called "dried raw rifaximin".

[0023] The so obtained raw rifaximin and/or dried raw rifaximin are purified by dissolving them in ethyl alcohol at a temperature between 45°C and 65°C and by crystallizing them by addition of water, preferably in weight amounts between 15% and 70% in respect of the amount by weight of the ethyl alcohol used for the dissolution, and by keeping the obtained suspension at a temperature between 50°C and 0°C under stirring during a period of time between 4 and 36 hours.

[0024] The suspension is filtered and the obtained solid is washed with water and dried under vacuum or under normal pressure, with or without a drying agent, at a temperature between room temperature and 105°C for a period of time between 2 and 72 hours.

[0025] The achievement of the α , β and γ forms depends on the conditions chosen for the crystallization. In particular, the composition of the solvent mixture from which the crystallization is carried out, the temperature at which the reaction mixture is kept after the crystallization and the period of time at which that temperature is kept, have proven to be critical.

[0026] More precisely, the rifaximin γ is obtained when the solution is brought to a temperature between 28°C and 32°C in order to cause the beginning of precipitation and the obtained suspension is further cooled to 0°C and kept at this temperature for a period of time between 6 and 24 hours.

[0027] The suspension is filtered, the solid is washed with demineralized water and is dried until a water content between 1.0% and 2.0% is reached.

[0028] The α and β rifaximins are obtained when the temperature is first brought to a value between 28°C and 32°C in order to cause the beginning of the crystallization, then the suspension is brought to a temperature between 40°C and 50°C and kept at this value for a period of time between 6 and 24 hours, then the suspension is quickly cooled to 0°C, in a period of time between 15 minutes and one hour, is filtered, the solid is washed with water and then dried.

[0029] The step of drying plays an important part in obtaining the α and β polymorphous forms of the rifaximin and has to be checked by means of a suitable method for determining the water content, like for instance the Karl Fisher method, in order to check the amount of remaining water present in the product after drying.

[0030] The production of rifaximin α or of rifaximin β during drying depends on the amount of water remaining at the end, higher or lower than 4.5%, and not from the experimental conditions of pressure and temperature at which this critical limit of water percentage is achieved. In fact, the two polymorphous forms, with higher or lower

water content, can be obtained by drying under vacuum or at atmospheric pressure, at room temperature or at high temperatures, in the presence or in the absence of drying agents, provided that the drying is conducted for the amount of time necessary so that the water percent characteristic for each polymorphous form is achieved.

[0031] The polymorphous form β is obtained when the drying of the product, crystallized and washed with water, is stopped at values of water higher than 4.5%, as measured by means of the Karl Fisher method, preferably between 5.0% and 6.0%. The polymorphous form α is obtained by continuing the drying until values lower than 4.5%, preferably between 2.0% and 3.0% are reached. Both the form γ and the forms α and β of rifaximin are hygroscopic, they absorb water in a reversible way in the presence of suitable conditions of pressure and humidity in the ambient environment and are susceptible of transformation from one form to another.

[0032] The polymorphous form α , kept in an ambient environment with a relative humidity higher than 50% for a period of time between 12 and 48 hours, turns into the polymorphous form β , which in turn, by drying until an amount of water lower than 4.5% is reached, preferably comprised between 2.0% and 3.0%, turns into the polymorphous form α .

[0033] Another type of transition happens between the form γ and the forms α and β . It takes place dependent upon the temperatures kept during the precipitation of rifaximin.

[0034] In particular the form γ turns into the forms α or β by keeping a suspension of the form γ of the rifaximin in a solvent mixture of ethyl alcohol/water 7:3 (V/V) at a temperature between 38°C and 50°C with strong stirring for a prolonged period of time, preferably between 6 and 36 hours.

[0035] Filtration and washing with demineralized water, then drying until a content of water higher than 4.5% is reached, preferably between 5.0% and 6.0%, results in the polymorphous form β , while carrying on the drying until a content of water lower than 4.5% is reached, preferably between 2.0% and 3.0%, gives the form α .

[0036] The rifaximins α and β can turn into rifaximin γ by dissolving them in ethyl alcohol and then treating the resulting solution as previously described for the preparation of the form γ .

[0037] These transitions from one form to another are very important in the ambit of the present invention, because they can be an alternative manufacturing method for obtaining the form desired for the production of the medicinal preparations. Therefore, the process that allows the conversion of rifaximin γ into rifaximin α or β in a valid industrial manner, the process that allows the conversion of rifaximin α or β into rifaximin γ in a valid industrial manner, the process that allows the conversion of rifaximin α into rifaximin β in a valid industrial manner or rifaximin β into rifaximin α , are important parts of the present invention.

[0038] The process concerning the transformation of

rifaximin γ into rifaximin α or rifaximin β comprises suspending rifaximin γ in a solvent mixture made of ethyl alcohol/water in the volumetric ratio 7:3, warming the suspension until a temperature between 38°C and 50°C is reached and keeping it at this temperature under strong stirring for a period of time between 6 and 36 hours. The suspension is then filtered, the solid is washed with water and dried resulting in the polymorphous form β when the drying is carried on until a water percent between 5.0% and 6.0% as measured with the Karl Fisher method is reached, and the polymorphous form α when the drying is continued until a water percent between 2.0% and 3.0% is reached.

[0039] The process for getting the form γ starting from rifaximin α or β comprises dissolving the α or β form in ethyl alcohol with stirring, at a temperature between 50°C and 60°C, adding demineralized water until an ethyl alcohol/water volumetric ratio of 7:3 is reached, cooling the solution under strong stirring to 30°C, cooling the plentiful precipitate to 0°C and keeping the suspension under stirring at 0°C for a period of time between 6 and 24 hours. The suspension is then filtered, the solid is washed with water and dried until a water percent lower than 2.0% is reached, thereby obtaining rifaximin γ .

[0040] The process concerning the transformation of the form α into the form β consists of keeping the rifaximin α , in the powder form, in an ambient environment having a rate of relative humidity higher than 50% for a period of time necessary, generally between 12 and 48 hours, in order to get a water content in the powder higher than 4.5%.

[0041] The process concerning the transformation of the form β into the form α consists of submitting the powder of rifaximin β to a process of drying under vacuum or under conditions of normal pressure, with or without a drying agent, at a temperature between room temperature and 105°C, for a period of time between 2 and 72 hours, in order to get the water content in the powder lower than 4.5%, preferably between 2.0% and 3.0%.

[0042] From the above discussion, it is clear that during the phase of preservation of the product particular care has to be taken so that the ambient conditions do not change the water content of the product. This can be achieved by preserving the product in ambients having controlled humidity or in closed containers that do not allow a significant exchange of water with the exterior ambient environment.

[0043] The polymorph called rifaximin α is characterized by a water content lower than 4.5%, preferably between 2.0% and 3.0% and from a powder X-ray diffractogram (reported in figure 1) which shows peaks at the values of the diffraction angles 2θ of 6.6°; 7.4°; 7.9°; 8.8°; 10.5°; 11.1°; 11.8°; 12.9°; 17.6°; 18.5°; 19.7°; 21.0°; 21.4°; 22.1°. The polymorph called rifaximin β is characterized by a water content higher than 4.5%, preferably between 5.0% and 6.0%, and from a powder X-ray diffractogram (reported in figure 2) which shows peaks at the values of the diffraction angles 2θ of 5.4°; 6.4°; 7.0°;

7.8°; 9.0°; 10.4°; 13.1°; 14.4°; 17.1°; 17.9°; 18.3°; 20.9°.

[0044] The polymorph called rifaximin γ is characterized by a much poorer powder X-ray diffractogram because of the poor crystallinity; the significant peaks are at the values of the diffraction angles 2θ of 5.0°; 7.1°; 8.4° as reported in figure 3.

[0045] The diffractograms have been carried out by means of the Philips X'Pert instrument endowed with Bragg-Brentano geometry and under the following working conditions:

X-ray tube: **Copper**

Radiation used: **K (α_1), K (α_2)**

Tension and current of the generator: **KV 40, mA 40**

Monocromator: **Graphite**

Step size: **0.02**

Time per step: **1.25 seconds**

Starting and final angular 2θ value: **3.0° ÷ 30.0°**

[0046] The evaluation of the content of water present in the analyzed samples has always been carried out by means of the Karl Fisher method.

[0047] The forms α , β and γ can be advantageously used in the production of medicinal preparations having antibiotic activity, containing rifaximin, for both oral and topical use. The dosage is generally between 10 mg to 10 g, preferably 20 mg to 5 g per day per adult. If rifaximins α , β or γ are combined with other known antibiotics such as erythromycin, fluoroquinolones, vancomycin, tetracyclines, trimetoprim, fusidic acid, isoniazid, fosfomycin, clofazmin, dapsone, or aminoside, the dosage of rifaximin can be suitably adjusted.

[0048] The medicinal preparations for oral use contain rifaximin α or β or γ together with the usual excipients as diluting agents like mannitol, lactose and sorbitol; binding agents like starchs, gelatines, sugars, cellulose derivatives, natural gums and polyvinylpyrrolidone; lubricating agents like talc, stearates, hydrogenated vegetable oils, polyethylenglycol and colloidal silicon dioxide; disintegrating agents like starchs, celluloses, alginates, gums and reticulated polymers; coloring, flavoring and sweetening agents.

[0049] All the solid preparations administrable by oral route can be used in the ambit of the present invention, for instance coated and uncoated tablets, capsules made of soft and hard gelatin, sugar-coated pills, lozenges, wafer sheets, pellets and powders in sealed packets.

[0050] The medicinal preparations for topical use contain rifaximin α or β or γ together with the usual excipients like white petrolatum, white wax, lanolin and derivatives thereof, stearic alcohol, propylenglycol, sodium lauryl sulfate, ethers of the fatty polyoxyethylene alcohols, esters of the fatty polyoxyethylene acids, sorbitan monostearate, glyceryl monostearate, propylene glycol monostearate, polyethylene glycols, methylcellulose, hydroxymethylpropylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, colloidal aluminium and magnesium silicate, sodium alginate.

[0051] All the topical preparations can be used in the ambit of the present invention, for instance the ointments, the pomades, the creams, the gels and the lotions.

[0052] The invention is hereinbelow illustrated by some examples which are not intended to limit the invention. The results show that the forms α , β and γ can be obtained by manipulating the above mentioned conditions of crystallization and drying.

Example 1

Preparation of raw rifaximin and of dried raw rifaximin

[0053] In a three-necked flask equipped with mechanic stirrer, thermometer and reflux condenser, 120 ml of demineralized water, 96 ml of ethyl alcohol, 63.5 g of rifamycin O and 27.2 g of 2-amino-4-methylpyridine are loaded in succession at room temperature. After the loading, the mass is heated at $47 \pm 3^\circ\text{C}$, is kept under stirring at this temperature for 5 hours, then is cooled to $20 \pm 3^\circ\text{C}$ and, during 30 minutes, is added with a mixture, prepared separately, made of 9 ml of demineralized water, 12.6 ml of ethyl alcohol, 1.68 g of ascorbic acid and 9.28 g of aqueous concentrated hydrochloric acid. At the end of the addition, the mass is kept under stirring for 30 minutes at an interior temperature of $20 \pm 3^\circ\text{C}$ and then, at the same temperature, 7.72 g of concentrated hydrochloric acid are dripped until a pH equal to 2.0.

[0054] At the end of the addition, the mass is kept under stirring, always at an interior temperature equal to 20°C , for 30 minutes, then the precipitate is filtered and washed by means of a mixture made of 32 ml of demineralized water and of 25 ml of ethyl alcohol. The so obtained "raw rifaximin" (89.2 g) is dried under vacuum at room temperature for 12 hours obtaining 64.4 g of "dried raw rifaximin" which shows a water content equal to 5.6% and a diffractogram corresponding to the polymorphous form β . The product by further drying under vacuum until constant weight gives 62.2 g of dried raw rifaximin having a water content equal to 2.2%, whose diffractogram corresponds to the polymorphous form α .

[0055] The product is hygroscopic and the obtained polymorphous form is reversible: the polymorphous form α absorbs water from the atmospheric humidity until to reach, dependent upon the relative humidity and the time of exposure, a water content higher than 4.5% and to turn into the polymorphous form β which in its turn, by drying loses part of the water turning into the polymorphous form α with a water content between 2.0% and 3.0%.

Example 2

Preparation of rifaximin γ

[0056] 163 ml of ethyl alcohol and 62.2 g of dried raw rifaximin are loaded at room temperature into a three-

necked flask equipped with mechanic stirrer, thermometer and reflux condenser. The suspension is heated at $57 \pm 3^\circ\text{C}$ under stirring until complete dissolution of the solid and at this temperature 70 ml of demineralized water are added in 30 minutes. After the end of the addition the temperature is brought to 30°C in 40 minutes and is kept at this value until plentiful crystallization, then the temperature is further lowered to 0°C during 2 hours and kept at this value for 6 hours. The suspension is then filtered and the solid is washed with 180 g of demineralized water.

[0057] After drying under vacuum at room temperature until constant weight, 52.7 g of pure rifaximin γ are obtained showing a water content equal to 1.5%.

[0058] The form γ is characterized from a powder X-ray diffractogram showing significant peaks at diffraction angles 2θ of 5.0° ; 7.1° ; 8.4° .

Example 3

Preparation of rifaximin α

[0059] 62.2 Grams of dried raw rifaximin and 163 ml of ethyl alcohol are loaded at room temperature into a three-necked flask equipped with mechanic stirrer, thermometer and reflux condenser. The suspension is heated at $57 \pm 3^\circ\text{C}$ until complete dissolution of the solid and then 70 ml of demineralized water are added at this temperature during 30 minutes. After the end of the addition the temperature is brought to 30°C during 40 minutes and is kept at this value until plentiful crystallization. The temperature of the suspension is then brought to about 40°C and kept at this value during 20 hours under stirring; then the temperature is brought at 0°C during 30 minutes and the suspension is immediately filtered. The solid is washed with 180 ml of demineralized water and dried under vacuum at room temperature until constant weight obtaining 51.9 g of rifaximin form α with a water content equal to 2.5% and a powder X-ray diffractogram showing peaks at values of angles 2θ of 6.6° ; 7.4° ; 7.9° ; 8.8° ; 10.5° ; 11.1° ; 11.8° ; 12.9° ; 17.6° ; 18.5° ; 19.7° ; 21.0° ; 21.4° ; 22.1° .

Example 4

Preparation of rifaximin α

[0060] 89.2 Grams of raw rifaximin and 170 ml of ethyl alcohol are loaded at room temperature into a three-necked flask equipped with mechanic stirrer, thermometer and reflux condenser, then the suspension is heated at $57 \pm 3^\circ\text{C}$ until complete dissolution of the solid. The temperature is brought to 50°C and then 51.7 ml of demineralized water are added at this temperature during 30 minutes. After the end of the addition the temperature is brought to 30°C in one hour and the suspension is kept for 30 minutes at this temperature obtaining a plentiful crystallization. The temperature of the suspension is

brought to 40°C and kept at this value during 20 hours under stirring and then further lowered to 0°C during 30 minutes after which the suspension is immediately filtered. The solid is washed with 240 ml of demineralized water and dried under vacuum at 65°C until constant weight obtaining 46.7 g of rifaximin α with a water content equal to 2.5%.

Example 5

Preparation of rifaximin α

[0061] Example 3 is repeated by increasing at 50°C the temperature at which the suspension is kept and lowering to 7 hours the time in which the suspension is kept at this temperature. The product obtained is equal to that of example 3.

Example 6

Preparation of rifaximin β

[0062] The crystallization of the dried raw rifaximin is carried out according to the method described in example 3. The drying under vacuum at room temperature is checked by means of the Karl Fisher method and is stopped when the water content reaches 5.0%: 52.6 g of rifaximin β are obtained characterized from a powder X-ray diffractogram showing peaks at values of angles 2θ of 5.4° ; 6.4° ; 7.0° ; 7.8° ; 9.0° ; 10.4° ; 13.1° ; 14.4° ; 17.1° ; 17.9° ; 18.3° ; 20.9° .

Example 7

Preparation of rifaximin α starting from rifaximin γ

[0063] 5 Grams of rifaximin γ are suspended in a mixture made of 13 ml of ethyl alcohol and 5.6 ml of water and the suspension is heated at 40°C during 24 hours under stirring in a 50 ml flask equipped with condenser, thermometer and mechanic stirrer. The suspension is then filtered and the solid is washed with water and then dried under vacuum at room temperature until constant weight. 4 Grams of rifaximin are obtained showing a powder X-ray diffractogram corresponding to that of the polymorphous form α and a water content equal to 2.6%.

Example 8

Preparation of rifaximin γ starting from rifaximin α

[0064] 15 Grams of rifaximin form α and 52.4 ml of ethyl alcohol are loaded into a 250 ml three-necked flask equipped with reflux condenser, thermometer and mechanical stirrer; the suspension is heated under stirring at the temperature of 50°C until complete dissolution of the solid.

[0065] The lipid solution is added with 22.5 ml of wa-

ter during 30 minutes under stirring, cooled to 30°C and kept at this temperature during 30 minutes. The formed suspension is cooled to 0°C under strong stirring and kept at this temperature during 6 hours. A part of the suspension is taken after this period of time, filtered, washed with demineralized water and dried under vacuum at 30°C until constant weight.

[0066] The so obtained product, 3.7 g, shows a diffractogram consistent with that of the form γ and a water content equal to 1.7%.

[0067] The remaining part of the suspension is kept at 0°C for further 18 hours under strong stirring and then is filtered, washed with demineralized water and dried at 30°C under vacuum until constant weight. 9 Grams of product showing a diffractogram consistent with that of the form γ and a water content equal to 1.6% are obtained.

Example 9

Preparation of rifaximin α starting from rifaximin β

[0068] 5 Grams of rifaximin β having a water content equal to 5.0% are dried under vacuum at +30°C during 8 hours obtaining 4.85 g of rifaximin α having a water content equal to 2.3%.

Example 10

Preparation of rifaximin β starting from rifaximin α

[0069] 5 Grams of rifaximin α having a water content equal to 2.5% are kept during 40 hours in an atmosphere containing a relative humidity equal to 56% made by means of a saturated aqueous solution of calcium nitrate tetrahydrate. 5.17 Grams of rifaximin β with a water content equal to 5.9% are obtained after this time.

Claims

1. A purified rifaximin β , a polymorph of the antibiotic rifaximin wherein said rifaximin β has a water content higher than 4.5% and produces a powder X-ray diffractogram showing peaks at values of the diffraction angles 2θ of 5.4°; 6.4°; 7.0°; 7.8°; 9.0°; 10.4°; 13.1°; 14.4°; 17.1°; 17.9°; 18.3°; 20.9°.
2. The rifaximin β according to claim 1, wherein said water content is between 5.0% and 6.0%.
3. A process for the production of rifaximin β , comprising:

reacting a molar equivalent of rifamycin O with an excess of 2-amino-4-methylpyridine in a solvent mixture of water and ethyl alcohol in a volumetric ratio between 1:1 and 2:1, for a period of time between 2 and 8 hours, at a temperature

between 40°C and 60°C,
treating the reaction mass at room temperature with a solution of ascorbic acid in a mixture of water, ethyl alcohol and concentrated aqueous hydrochloric acid,
adjusting the pH of the reaction mass to pH 2.0 with a concentrated aqueous solution of hydrochloric acid,
filtering the suspension,
washing any resulting solid with the water/ethyl alcohol solvent mixture to obtain raw rifaximin, purifying the raw rifaximin by dissolving it in ethyl alcohol at a temperature between 45°C and 65°C,
precipitating the raw rifaximin by adding water and by lowering the temperature of the suspension to between 0°C to 50°C under stirring for a period of time between 4 and 36 hours,
filtering the suspension,
washing the resulting solid with water, and drying it under vacuum or under conditions of normal pressure, with or without a drying agent, at a temperature between room temperature and 105°C, for a period of time between 2 and 72 hours.

4. The process according to claim 3, wherein said 2-amino-4-methylpyridine is from 2.0 to 3.5 molar equivalents.
5. The process according to claim 3, wherein said water added to precipitate the raw rifaximin is in a weight amount between 15% and 70% with respect to the weight amount of ethyl alcohol used for the dissolution.
6. The process according to claim 3 for the production of rifaximin β , wherein after the addition of water to the raw rifaximin, the temperature is lowered to a value between 28°C and 32°C in order to cause the beginning of the crystallization, stirring the resulting suspension at a temperature between 40°C and 50°C for a period of time between 6 and 24 hours, cooling the suspension to 0°C for a period of time between 15 minutes and one hour, filtering the suspension, washing the resulting solid with water, and drying the washed solid until a water content higher than 4.5% is reached.
7. The process according to claim 6, wherein said water content is between 5.0% and 6.0%.
8. A process for the production of rifaximin β , comprising:

suspending rifaximin γ in a solvent mixture of ethyl alcohol/water in a volumetric ratio of 7:3, heating the suspension at a temperature between 38°C and 50°C, under stirring, for a period of time between 6 and 36 hours, filtering the suspension, washing the resulting solid with water, and drying the washed solid until a water content higher than 4.5% is reached.

5

10

9. The process according to claim 8, wherein said water content is between 5.0% and 6.0%.
10. A process for the production of rifaximin β , comprising keeping rifaximin α in an ambient environment having a relative humidity higher than 50% for a period of time between 12 and 48 hours until said rifaximin α is converted into rifaximin β .
11. A composition comprising a predetermined amount of rifaximin β in combination with excipients suitable for oral administration.
12. The composition according to claim 11, wherein said excipients are suitable for the production of coated and uncoated tablets, hard and soft gelatin capsules, sugar-coated pills, lozenges, wafer sheets, pellets and/or powders.
13. A composition comprising a predetermined amount of rifaximin β in combination with excipients suitable for topical administration.
14. The composition according to claim 13, wherein said excipients are suitable for the production of ointments, pomades, creams, gels and lotions.
15. A composition comprising the rifaximin β according to claim 1 in combination with pharmaceutically acceptable excipients.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

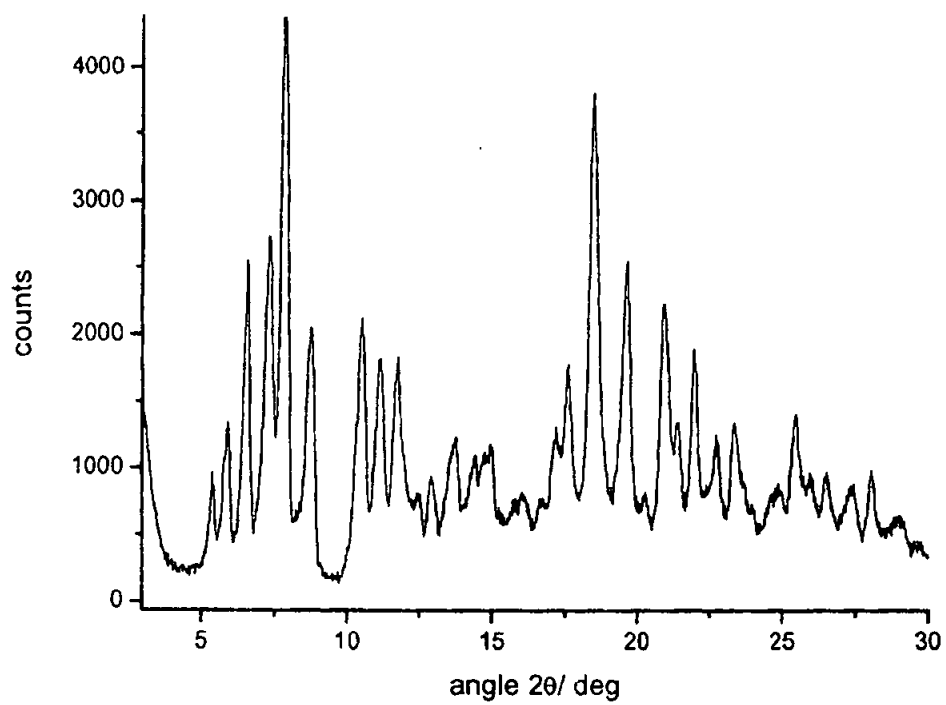


FIGURE 1

EP 1 676 847 A1

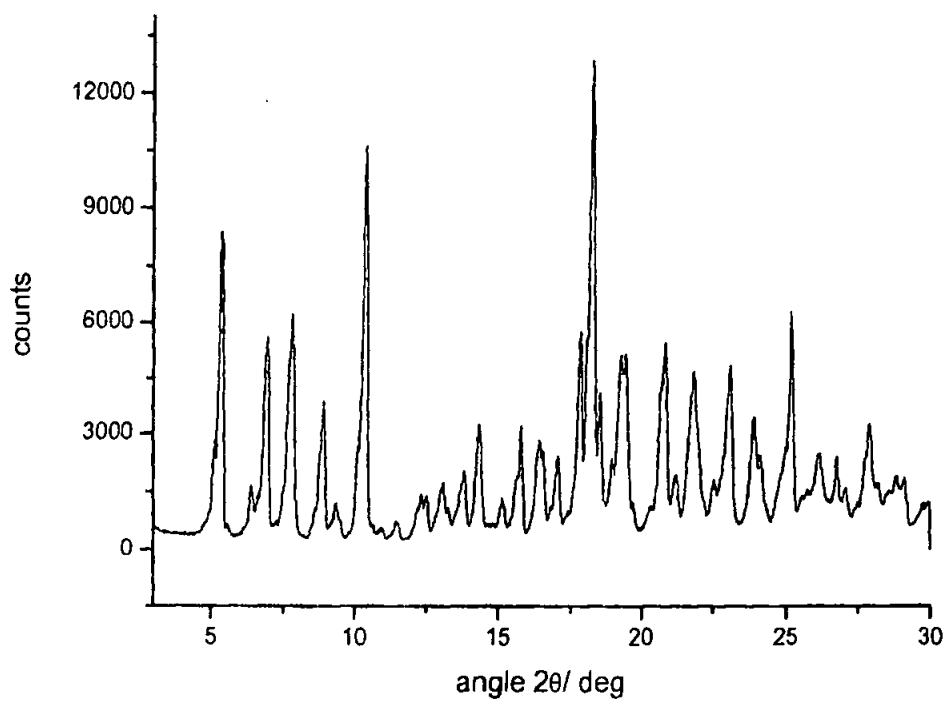


FIGURE 2

EP 1 676 847 A1

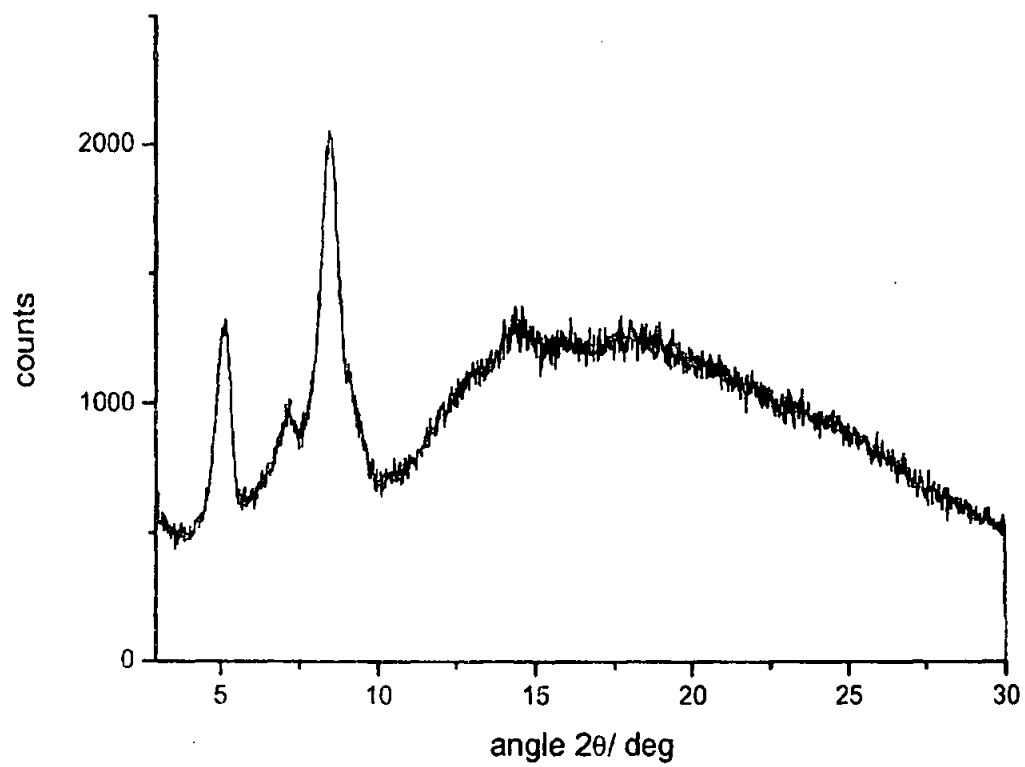


FIGURE 3

EP 1 676 847 A1



European Patent
Office

EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 06 00 4219

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (IPC)
X,D	EP 0 161 534 A (ALFA FARMACEUTICI SPA) 21 November 1985 (1985-11-21) * claim 1; examples 1,4,6,7 * -----	1-15	INV. C07D498/22 A61K31/437 A61P31/04
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)
			C07D A61K
The present search report has been drawn up for all claims			
Place of search Munich		Date of completion of the search 18 May 2006	Examiner Seelmann, I
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			

3
EPO FORM 1500 (03.02.11) (1/04.2011)

**ANNEX TO THE EUROPEAN SEARCH REPORT
ON EUROPEAN PATENT APPLICATION NO.**

EP 06 00 4219

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned European search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

18-05-2006

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0161534 A	21-11-1985	AR 241913 A1	29-01-1993
		AU 568934 B2	14-01-1988
		AU 4251585 A	21-11-1985
		CA 1215708 A1	23-12-1986
		DE 3573120 D1	26-10-1989
		DK 214685 A	16-11-1985
		ES 8603489 A1	16-04-1986
		FI 851907 A	16-11-1985
		GR 851144 A1	25-11-1985
		IE 58392 B1	08-09-1993
		IT 1199374 B	30-12-1988
		JP 1778865 C	13-08-1993
		JP 4069634 B	06-11-1992
		JP 60252483 A	13-12-1985
		NO 851921 A	18-11-1985
		PH 22007 A	02-05-1988
		PT 80446 A	01-06-1985
		US 4557866 A	10-12-1985
		ZA 8502971 A	24-12-1985

EPO FORM P/459

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-010383- -00003-0000

Fecha: 2009-10-28 16:49:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 30

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia : Expediente N° 09 10383

Asunto : Oposición a la solicitud de patente de Invención titulada
"USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS
POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA"

Solicitante : ALFA WASSERMANN S.p.A

Opositora : PROCAPS S.A.

Publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial

N° 606 del 31 de julio de 2009

Yo, *CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ*, abogada en ejercicio, identificada como aparece al pie de su firma, con tarjeta profesional No. *82701* del Consejo Superior de la Judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *PROCAPS S.A.* conformada bajo las leyes de la República de Colombia y domiciliada en la ciudad de Barranquilla, Colombia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, presento oposición a la concesión del registro de la Patente de Invención titulada "USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA", cuyo titular es ALFA WASSERMANN S.p.A, y pido a Usted declarar fundada esta oposición y en consecuencia negar el registro de la patente solicitada.

1. INTERÉS PARA ACTUAR

Conforme a lo dispuesto en el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000 de la CAN, estando dentro del término estipulado por la ley, manifiesto el legítimo interés de nuestra representada para oponerse al registro de la patente de la referencia, atendiendo a que la solicitud pretendida no cumple con los requisitos dispuestos en la ley como se analizará más adelante y de ser concedida afectaría directamente la comercialización de algunos productos de mi representada, que contienen, en particular RIFAXIMINA. Por lo tanto, solicito respetuosamente a ese Despacho se sirva tener en cuenta la presente oposición dentro del trámite administrativo que se surte en esta Superintendencia.

2. FUNDAMENTOS DE HECHOS

- 2.1. La solicitud objeto de la presente fue presentada el 4 de febrero de 2009 reivindicando prioridad bajo la solicitud IT2006MI01692 del 2006-09-05; y fue publicada en Colombia, en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 605 del 30 de junio de 2009, cuya publicación internacional corresponde a la WO2008029208 del 2008-03-13.
- 2.2. La solicitud colombiana 09 10383 objeto de la presente oposición, se refiere al uso de uno o más compuestos (definidos en la presente como “polioles”), que contienen al menos dos grupos hidroxilo, para estabilizar las formas polimórficas de rifaximina; donde dichos polioles se seleccionan del grupo formado por polioles que contienen de dos a siete átomos de carbono y de dos a siete grupos hidroxilo, monosacáridos, disacáridos, polisacáridos como almidón, celulosa y derivados de la

celulosa, dextrina y maltodextrina, goma xantán, dihidroxiácidos y polihidroxiácidos; donde uno o más polioles tienen la fórmula I: $H-[O-CH(X)-CH_2]_n-OH$ donde X representa hidrógeno o alquilo inferior, y n puede ser de 1 a 20, y donde es con 1,2,3-propanotriol. Adicionalmente la presente solicitud objeto de oposición se refiere a formas polimorfas de rifaximina en estado sólido, donde están estabilizadas por el uso de uno o más polioles, independientemente del contenido residual de agua.

2.3.9.- En primera instancia, se debe advertir que algunas reivindicaciones también se refieren a un uso y a un método de tratamiento y no sólo a la composición farmacológica o a un método de fabricación mediante la cual se obtenga un producto tangible y según la legislación, decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento (...)”*, los usos no están contemplados como patentables; y, Artículo 20.- *“No serán patentables (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales”*. Solo serán patentables los productos o procedimientos. Por lo tanto a luz de la norma, dicha materia referente al uso y a un método de tratamiento no sería patentable.

2.4. Ahora bien, con base en el artículo 14 de la Decisión 486 de la CAN consagra lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. Así las cosas, las invenciones objeto de patente deben ser nuevas y tener nivel inventivo. Bien, pues antes de la fecha de prioridad de esta solicitud se encuentran los siguientes documentos que afecta la patentabilidad de la presente solicitud:

- D1: EP1676847 (A1) publicada el 5 de julio de 2006.

2.5. Adicionalmente, además que la presente se refiere a un uso no patentable en Colombia, la materia tampoco cumple con el requisito de altura o nivel inventivo. Efectivamente, a partir de lo revelado en la anterioridad D1, particularmente en la descripción revela el uso de excipientes polioles en una composición que comprende rifaximina alfa, beta o Y según el capítulo reivindicatorio de D1. Esta anterioridad D1, define usuales excipientes de dicha composición tales como manitol, lactosa, sorbitos, almidones, celulosa, goma, polienglicol o polietilglicol según los párrafos 48 y 50. Así las cosas, cualquier persona versada en la materia puede llegar a partir de su conocimiento en combinación con lo revelado en el documento D1 a derivar una formulación de rifaximina estabilizada con polioles. Así las cosas, como lo evidencia dicho documento D1, la presente solicitud no comprende altura o nivel inventivo pues lo revelado se deriva de manera evidente del estado de la técnica.

2.6. En consecuencia y de acuerdo a lo descrito anteriormente, se deriva que la solicitud colombiana 09 10383 no puede pretender un monopolio por patente toda vez que lo que pretende no cumple con dos de los tres requisitos necesarios para su protección.

2.7. Que por consiguiente, respecto a la solicitud pretendida se tiene que:

2.7.1. CARENCIA DE ALTURA INVENTIVA. Según la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 18.- *“Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.”* A la fecha de prioridad, 5 de septiembre de 2005, cualquier persona versada en la materia puede llegar a partir de su conocimiento en combinación con lo revelado en el documento

DI a derivar una formulación de rifaximina estabilizada con polioles, sobre el cual busca protección en el capítulo reivindicatorio. Por ello no cumple el requisito de Altura o Nivel Inventivo.

2.7.2. **CARENCIA DE APLICACIÓN INDUSTRIAL** La Decisión 486 de la CAN consagra en su artículo 14 lo siguiente: *“Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*. La presente solicitud carece de aplicación Industrial ya que como se demostró anteriormente, algunas cláusulas reclaman el método terapéutico y estos no son aplicables industrialmente porque primero no se obtiene un producto o proceso; y segundo no es reproducible o repetible a escala industrial. Por lo tanto, el objeto de la presente invención referido a los usos y métodos terapéuticos, no cumplen con el requisito de la aplicación industrial.

2.8. Dado lo anterior, es posible deducir que la solicitud y lo reivindicado no es objeto de patentabilidad pues es contrario a lo que dicta la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, Artículo 14.- *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*. La solicitud pretendida no cumple con dos de los tres requisitos de patentabilidad.

2.9. Por todo lo anterior, atentamente solicito a usted que se sirva declarar fundada **“USO DE POLIOLES PARA OBTENER FORMAS POLIMORFAS ESTABLES DE RIFAXIMINA”**, cuyo titular es **ALFA WASSERMANN S.p.A**, solicitud

Colombiana que apareció publicada en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 606 del 31 de julio de 2009.

3. PRUEBAS

De conformidad con lo dispuesto por las normas vigentes, solicito a usted tener como prueba en este asunto los siguientes:

- DI: EP1676847 (A1) publicada el 5 de julio de 2006.

4. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 4.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 4.2. Artículo 42 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 4.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

1. Poder para actuar en el presente.
2. Documento que acredita al representante legal de PROCAPS S.A.
3. Recibo de caja del respectivo pago de tasa.

4. Copias de los documentos:

- D1: EP1676847 (A1) publicada el 5 de julio de 2006.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Carrera 13 N° 119-95, Of. 104 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,

CIELO ANGELA PEÑA RODRIGUEZ
C.C. 51'940.252 de Bogotá
T.P.A. 82701 del C.S. de la J.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Dilia María Rodríguez D'Aleman
Apoderada

Oficio N°: 02585

ASUNTO:	Radicación PCT N°	09-10383
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	008

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por la doctora Cielo Ángela Peña Rodríguez, en su calidad de apoderada de Procaps S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C).

26 FEB. 2010

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

202021