

2. a- La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 36 a 44 reclaman materia no patentable.

b- Considero superado lo anterior, en tanto que las reivindicaciones mencionadas fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Adjunto.

3. a- La examinadora argumenta que la presente invención carece de nivel inventivo por considerarla obvia a partir de las enseñanzas de los documentos WO03040080 (D1) y "Pharmaceutical Salts" (D2)¹.

D2 aporta conocimientos generales acerca de las propiedades y ventajas de las sales de compuestos farmacéuticos. Adicionalmente, la diferencia entre la presente invención y D1 reside en que D1 no revela específicamente sales de potasio del compuesto de fórmula I. A su vez, la diferencia entre la presente invención y la referencia D2 reside en que esta última no refiere al compuesto de fórmula (I).

La examinadora señala que el efecto inesperado asociado con las sales de potasio de los compuestos de lipoxina A4, está basado en una mejorada estabilidad y propiedades farmacéuticas, sin embargo, estas ventajas no han sido demostradas y comparadas con el arte previo más cercano.

Adicionalmente la examinadora sostiene que es conocido en el arte previo que las sustancias sólidas en forma cristalina exhiben ventajas respecto de la forma amorfa y usualmente las sustancias cristalinas muestran una mayor estabilidad y otras propiedades, tal como aquellas descritas en D2, donde se realiza una revisión de las propiedades de las sales de compuestos farmacéuticos en general, mencionándose tipos de sales como las sales de potasio. También se mencionan las propiedades de estabilidad de las sales y su influencia en la solubilidad y bio-disponibilidad de los fármacos en general. Por lo tanto, una persona versada en la materia que se enfrenta a la tarea de proveer sales de potasio de un análogo de lipoxina A4 con la actividad deseada, podría darse cuenta de que a partir de los documentos D1 y D2, dicho análogo puede estar en forma de sal de potasio y que además puede estar en forma cristalina o en forma de hidratos o anhidratos. Además, el compuesto descrito en D1 es intrínsecamente cristalino y por ende no es sorprendente encontrar las formas de hidrato y anhidrato del mismo.

¹ S. M. Berge, L. D. Bighley y D. C. Monkhouse. "Pharmaceutical Salts" Journal Pharmaceutical Science Pharmaceutical salts. Volumen 66, Número 1, January 1997.

Finalmente, la preparación de compuestos anhidros y la determinación de su tendencia a pasar de la forma anhidra a la forma de hidrato, son parte del conocimiento general y es una práctica de rutina en investigación, por lo cual carece de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el hecho que la mayoría de polimorfos, en especial los cristalinos, y los procesos que conllevan a su obtención son totalmente artificiales.

En el campo farmacéutico, los procesos de obtención de polimorfos son metodologías sumamente específicas y totalmente dependientes de condiciones experimentales controladas, tales como el empleo de altas concentraciones de material inicial (imposibles de hallar naturalmente), presencia de sales o solvatos químicamente puros, condiciones de temperatura específicas (o sumamente estables o con tasas de variación enteramente controladas), etc. Como es evidente, tales condiciones únicamente pueden ser generadas por el hombre en un ambiente controlado de un laboratorio analítico-científico y de ninguna forma en el ambiente natural.

Por lo tanto, no es correcto considerar que el polimorfo obtenido resulta de un proceso que ocurre naturalmente. En este sentido, si bien la formación de cristales (cristalización) es un fenómeno natural, por cuanto ocurre bajo las leyes físicas de la naturaleza, éste implica constitutivamente la actividad creativa del ser humano, quien fue capaz de establecer condiciones experimentales únicas que llevaron a la obtención de una estructura molecular totalmente desconocida hasta antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente que lo reivindica. El mérito de la invención reside en poner a disposición del público una nueva forma cristalina que era desconocida al momento de la solicitud y que claramente conlleva aplicación industrial.

El avance en las técnicas de predicción estructural de polimorfos no se puede aplicar a todas las moléculas, sino sólo a un cierto grupo de moléculas caracterizadas por ser simples y pequeñas.

El estado de la técnica no ha generado aún ninguna fórmula matemática y/o computacional que permita predecir confiablemente la estructura cristalina de los polimorfos ni mucho menos predeterminar las propiedades farmacológicas que dicha estructura pueda ostentar. Aun cuando se conozca exactamente la fórmula de una molécula que se pretenda cristalizar (generar polimorfos), es imposible determinar la estructura exacta de todos los polimorfos u amorfos que eventualmente pueda generar.

4

Si bien el estado de la técnica ha demostrado que ciertos tipos de moléculas pequeñas y simples son “más” predecibles que otras, resulta una generalización carente de sustento científico asumir que los métodos de rutina que puede predeterminar la estructura cristalina de una molécula puede ser aplicado exitosamente también sobre la estructura de polimorfos de moléculas complejas como la del presente caso.

Si bien las propiedades mejoradas de una forma polimórfica son intrínsecas a la red cristalina que la constituye, éstas no son obvias por cuanto el propio polimorfo no puede ser predicho confiablemente por ningún método.

El establecimiento de su red cristalina proporciona al polimorfo características físicas, químicas y farmacológicas particulares, que lo hacen útil o inútil (en la mayoría de los casos) para su aplicación farmacológica e incluso industrial. Las propiedades reales de un polimorfo sólo pueden ser establecidas *a posteriori* de su creación, ya que el establecimiento de tales propiedades no sólo depende de la existencia del polimorfo (el cual no podemos predecir con total certeza), sino también de su relación con los objetivos farmacológicos contra los que se crea. Por lo tanto, *a priori* no se puede establecer necesariamente que un cristal presente alguna propiedad farmacológica útil o inútil, o incluso que ésta sea superior o inferior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales. Tal afirmación sólo puede sustentarse en hechos experimentales dados obviamente después de la creación del cristal.

El hecho de que una metodología sea usualmente empleada en el estado de la técnica no resta nivel inventivo al producto que a partir de ella se derive, a menos que tal metodología conlleve a la creación de un único producto específico.

Una metodología experimental no solamente se encuentra definida por los tipos de reacciones que ella comprende (pasos), sino también por los reactivos y productos involucrados para justamente permitir las reacciones que la componen; es decir, desde que el producto generado por una metodología es novedoso se entiende que la metodología *per se* también es novedosa, pues implica un producto nunca antes descrito (paso final).

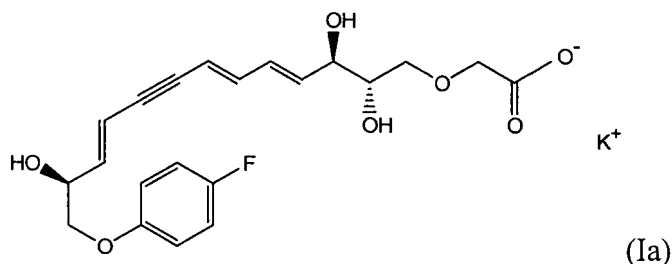
La preexistencia de metodologías análogas no resta altura inventiva a los productos de una solicitud de patente por cuanto, en el caso de los polimorfos, ni siquiera es posible garantizar la existencia del polimorfo.

Por lo expuesto hasta aquí, consideramos que las formas polimórficas de compuestos conocidos son susceptibles de protección por la vía de las patentes de invención, ya que cumple con todos los requisitos de patentabilidad exigidos por la normativa vigente.

ii) En relación con la patentabilidad de la materia reivindicada, a continuación me permito proporcionar argumentos con respecto no solo a la referencia D1 citada por la examinadora, sino también con respecto a la publicación de Fiorucci et al: "A beta -oxidation-resistant lipoxin A4 analog treats hapten-induced colitis by attenuating inflammation and immune dysfunction"(D3), también citada en el informe de búsqueda internacional correspondiente a la solicitud internacional equivalente WO2008/068041, que es una referencia más cercana a la presente invención que la referencia general D2.

A partir del hecho de que las reivindicaciones han sido limitadas al compuesto específico de fórmula (Ia), los documentos del arte previo citado pierden relevancia con respecto a la invención reivindicada.

En efecto, en el cuadro y el gráfico que se muestra en el anexo, se muestra la estabilidad química de las diversas formas de estado sólido del compuesto (Ia) de la presente invención, es decir el compuesto al cual está dirigida la actual reivindicación 1, el acetato de 2 - ((2S, 3R, 4E, 6E, 10E, 12S) -13 - (4-fluorofenoxi) -2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi):



La estabilidad de cada forma de estado sólido se midió bajo condiciones de estrés a una humedad relativa 75% a 40 °C, durante un período de 4 semanas, a excepción de la sal sódica amorfa (Ia), que se almacenó a 25°C (sin estrés). Una persona experta en el arte esperaría que un compuesto bajo condiciones de estrés por calor y humedad elevados presente una estabilidad relativamente más pobre que la de la misma sustancia bajo condiciones de no-estrés.

Se utilizó la técnica de cromatografía HPLC para determinar la estabilidad y los resultados son provistos como HPLC-pureza (%). Algunos de estos resultados ya habían sido mostrados en el cuadro 2 de la página 14 de la presente solicitud.

Los resultados mostrados en dicha tabla del anexo demuestran que las diversas formas cristalinas de la sal de potasio (Ia) exhiben una estabilidad significativamente superior a la estabilidad de la sal sódica del compuesto (Ia). Por ejemplo, el anhidrato de la sal de potasio y el monohidrato de la sal de potasio (Ia) no muestran ningún tipo de degradación durante un período de cuatro semanas bajo las condiciones de estrés antes mencionadas. El anhidrato parcial de la sal de potasio del compuesto mostró una cierta degradación, pero mantuvo la estabilidad significativamente mayor que la sal sódica de (Ia) (que no estaba bajo condiciones de estrés).

La diferencia entre las estabilidades de las sales de sodio y potasio, habría sido aún más pronunciada si la sal de sodio hubiese sido probada bajo las condiciones de estrés antes mencionadas, por lo que una persona experta en la materia habría esperado que la estabilidad fuera aún más pobre para la sal de sodio del compuesto (Ia). Dicho de otra manera, la estabilidad observada de la sal sódica del compuesto (Ia) bajo condiciones sin estrés es probablemente mejor que la estabilidad bajo condiciones de estrés de una humedad relativa del 75% a 40°C.

Las formas estabilizadas CD del compuesto (Ia) también exhiben estabilidad significativamente más pobre que las diversas formas cristalinas de la sal de potasio del compuesto (Ia).

Una observación similar puede hacerse para el anhidrato del ácido libre, su estabilidad fue significativamente más pobre que la estabilidad de las diversas formas cristalinas de la sal de potasio del compuesto (Ia).

Por lo tanto, los resultados consignados en el Anexo indican que los compuestos reivindicados de la presente invención poseen significativamente mayor estabilidad química en relación con los compuestos de la técnica divulgado en las referencias D1(WO 03/040080) y D3 (Fiorucci et al) incluyendo la referencia general D2.

iii) Tales diferencias en la estabilidad química no podrían haber sido anticipadas por un experto en el arte basado en la similitud estructural general de los compuestos de la presente invención y los compuestos descritos en D1 y D3 incluyendo la referencia general citada por la examinadora (D2).

Si esta afirmación fuera incorrecta, una persona experta en la materia habría esperado que los compuestos de D1, D3 y de la presente invención tuvieran una estabilidad química similar debido a su estructura general similar. Sin embargo, resulta claro que se ha demostrado todo lo contrario. En efecto, queda demostrado que los compuestos químicos de la presente invención tienen características y estabilidad mejorada significativamente diferentes de aquellas de los compuestos del arte previo.

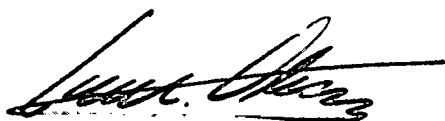
De hecho, como ya se indicó anteriormente, los compuestos reivindicados de la presente invención muestran una mayor estabilidad química que los compuestos descritos en D1 y D3. En consecuencia, se puede afirmar que los compuestos tal como se definen en las actuales reivindicaciones, no habrían sido derivados o sugeridos de manera evidente por un experto en la materia a partir de las enseñanzas de D1 y D3.

En particular, el experto en el arte no hubiese estado en condiciones de apreciar de las divulgaciones de D1 y D3, que modificando los compuestos particulares revelados en estas referencias en dirección a las sales de potasio cristalinas tal como se definen en las actuales reivindicaciones, podrían obtenerse las características deseadas de una mejora en la estabilidad química mientras se conserva la idoneidad de dichos compuestos para el tratamiento de varios estados de enfermedad, incluyendo entre otras, las enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

En conclusión, la materia reivindicada de acuerdo con las actuales reivindicaciones es claramente inventiva respecto de las referencias del arte previo aquí mencionadas.

4. Por todo lo anteriormente expuesto, considero que las objeciones presentadas por la examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda a la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

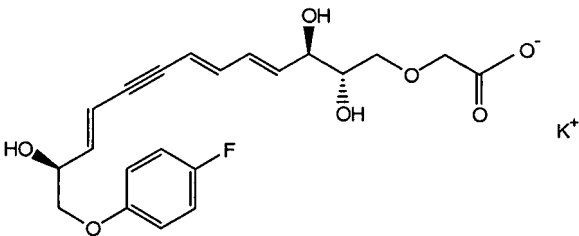
Anexo: Estabilidad de diferentes formas de Lipoxina

8

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen)

1. Una sal de potasio cristalina, **caracterizada porque** es el 2-
5 ((2S,3R,4E,6E,10E,12S)-13-(4-fluorofenoxi)-2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-
iniloxi) acetato de potasio:



(Ia)

- donde** dicha sal de potasio cristalina está en forma de un anhidrato y posee un patrón de
10 difracción de polvos por rayos X con picos característicos a

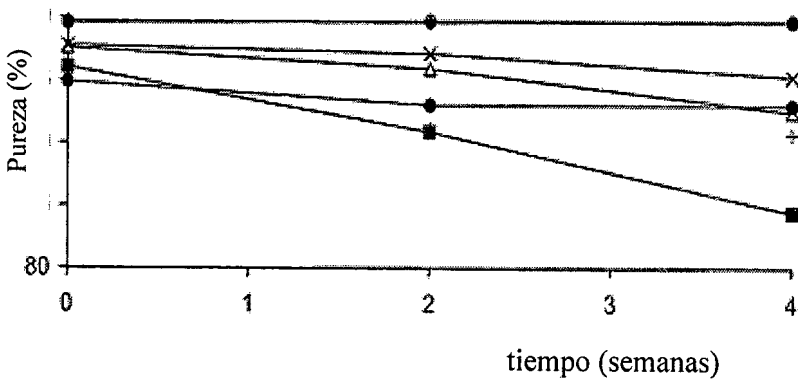
d (Å)
26,68
13,39
7,24
4,30
4,25
4,10
3,99
3,87
3,69
3,11

a

Anexo

ESTABILIDAD DE DIFERENTES FORMAS DE LIPOXINA

5



10

■	sal de sodio, amorfa, 25 °c,
▲	ácido libre, anhidrato, 40°C /75 % RH,
×	sal de potasio, anhidrato parcial, 40°C /75 % RH.
○	sal de potasio, anhidrato, 40°C /75 % RH.
◆	sal de potasio, monohidrato, 40°C /75 % RH.
●	alfa CD, 40°C /75 % RH.
+	beta CD, 40°C /75 % RH.

	sal de sodio, amorfa	ácido libre, anhidrato, 25 °C	sal de potasio, anhidrato parcial, 40°C /75 % RH.	sal de potasio, anhidrato, 40°C /75 % RH.	sal de potasio, monohidrato, 40°C /75 % RH.	alfa CD, 40°C /75% RH.	beta CD, 40°C /75% RH.
1	96.0	97,6	97,8	99,6	99,7	94,9	95,9
2	90,9	95,9	97,1	99,7	99,6	93,0	91,1
3	84,4	92,5	95,3	99,7	99,7	93,0	90,7

15
