

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057912- -00010-0000

Fecha: 2013-01-14 16:23:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente N° 09-057.912

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "SAL DE POTASIO CRISTALINA DE ANÁLOGOS DE LIPOXINA A₄"

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2009/0000104

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 71805, notificada por edicto desfijado el 04 de enero de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio compuesto por una reivindicación, radicado el 10 de octubre de 2012 en respuesta al primer y único examen de fondo expedido por esa Superintendencia (SIC) el 18 de julio de 2012. Según la Resolución No. 71805, el Despacho niega la patentabilidad de la invención por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Inconformidad con respecto al trámite administrativo:

Con respecto a los Aspectos administrativos del trámite, la solicitante observa con sorpresa que la presente solicitud ha sido denegada luego de que la oficina emitiera **tan solo un examen de fondo** con relación a la patentabilidad de la invención reivindicada. En virtud de esta situación, la solicitante solicita respetuosamente se revea el trámite de la presente solicitud y se revoque la resolución que rechaza la presente solicitud, habida cuenta que el Artículo 45 de la Decisión 486 prevé la posibilidad de emitir dos o más exámenes durante el trámite de una solicitud de patentes. Por lo tanto, no existe ninguna exigencia en la normativa de Patentes vigente que obligue a la SIC a resolver definitivamente una solicitud mediante una única acción oficial, máxime considerando que:

- a. La solicitante ha hecho todos los esfuerzos posibles para superar en un solo acto las observaciones del primer examen de fondo, limitando fuertemente el alcance de las reivindicaciones a sales cristalinas de potasio de los compuestos de fórmula (I) en su forma de anhidrato y presentando evidencia experimental que demuestra fehacientemente las ventajas que la invención provee con relación al arte previo;
- b. La SIC ha rechazado la evidencia presentada por la solicitante en su respuesta al primer examen sustantivo, basándose en el hecho que la ventaja declarada (estabilidad sorprendentemente elevada de las sales cristalinas de potasio) y comprobada mediante ejemplos **no son representativas y resultan especulativas**; y,
- c. La solicitante no ha sido notificada de esta **nueva observación**, y por ello no ha tenido el legítimo derecho a presentar su alegato de defensa.

3.2 Síntesis de las razones que motivaron el rechazo de la evidencia técnica de nivel inventivo aportada por el solicitante, **esgrimidas por la SIC en la Resolución No. 71805**

- a. La SIC ha rechazado la presente invención por considerarla obvia sobre las enseñanzas de la patente WO03040080 (D1) y del documento “Journal Pharmaceutical Science Pharmaceutical

salts” (D2)¹, que aportan conocimientos generales acerca de las propiedades y ventajas de las sales de compuestos farmacéuticos. La SIC considera que la diferencia entre la presente invención y D1 reside en que D1 no revela específicamente sales de potasio del compuesto de fórmula I, mientras que la diferencia entre la presente invención y la referencia D2 reside en que esta última no refiera al compuesto de fórmula (I). La SIC declara 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.

b. Adicionalmente, la SIC sostiene que la formación de sales farmacéuticas para mejorar la estabilidad y otras propiedades fisicoquímicas, ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a los conceptos generales sobre sales farmacéuticas, (Fls. 173 a 176) tipos de sales como las de potasio (Fl. 173, tabla I), estabilidad de las sales y su influencia en la solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos (Fls. 176 y 177).

De acuerdo con esta divulgación, la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada con la tarea de proveer sales de potasio de un análogo de lipoxina A4 con la actividad deseada, puede darse cuenta 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 hidrato o anhidra. Hay que tener en cuenta que los compuestos descritos en el documento D1 son intrínsecamente cristalinos y no es sorprendente que sus formas anhidras o hidratadas se puedan presentar.

La preparación de compuestos anhidros y la determinación de su tendencia a pasar de forma anhidra a forma hidratada son de conocimiento general y es una práctica rutinaria en investigación la obtención de una u otra forma dependiendo de los requerimientos del investigador, por lo cual carecen de nivel inventivo las formas anhidras e hidratadas de las sales de potasio del compuesto de fórmula (I).

En consecuencia, de acuerdo con la SIC, es obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia referirse a las enseñanzas divulgadas en el documento D2, con el fin de mejorar la estabilidad del fármaco descrito en el documento Di, para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual la reivindicación 1 no tiene nivel inventivo.

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

c. En referencia al argumento de la solicitante, según el cual los resultados mostrados en una tabla de estabilidad de diferentes formas de lipoxina demuestran que las diversas formas cristalinas de la sal de potasio (la) exhiben una estabilidad significativamente superior a la estabilidad de la sal sódica del compuesto (la), se puede decir que si bien se observa una mejor estabilidad de las sales de potasio frente a las de sodio, de todas maneras la diferencia no es representativa, sobre todo teniendo en cuenta que no se revelan todos los detalles del estudio, es especulativo afirmar que las sales de potasio del compuesto de lipoxina efectivamente sean mucho más estables que las de sodio. Cabe resaltar que, de acuerdo con la gráfica, la estabilidad del compuesto con ciclodextrina se conserva a lo largo del tiempo, lo cual es un indicativo también de que no es sorprendente que el compuesto se pueda estabilizar de distintas maneras, de acuerdo con lo que requiera el investigador.

d. De acuerdo con la SIC, es una práctica rutinaria el ensayar varias alternativas para lograr la estabilidad de los compuestos y así poderlos formular en distintos vehículos para los fines requeridos.

3.3 Razones técnicas de la inconformidad

a. En efecto, la SIC en la Resolución No. 71805 indica *“que si bien se observa **una mejor estabilidad de las sales de potasio frente a las de sodio**, de todas maneras la diferencia no es representativa, sobre todo teniendo en cuenta que no se revelan todos los detalles del estudio, es especulativo afirmar que las sales de potasio del compuesto de lipoxina efectivamente sean mucho más estables que las de sodio”*.

Como puede apreciarse, la SIC reconoce la existencia de una estabilidad (sustancialmente) mayor de las sales de potasio del compuesto de fórmula (I) de la presente invención con relación a las sales de sodio del mismo compuesto. Sin embargo, la SIC desestima tal ventaja porque “todos los detalles” del estudio de estabilidad no han sido descritos por la solicitante y por lo tanto resultan especulativos.

Al respecto, la solicitante desea mencionar que los datos y la información contenida en la solicitud originalmente depositada, así como las declaraciones, los argumentos y los datos suministrados en el contexto del trámite de una solicitud de patente con posterioridad a la fecha de su depósito de la misma, revisten carácter de declaración jurada. Por ello, no existe razón para que la SIC dude de la veracidad de la evidencia suministrada por la solicitante.

Como puede observarse en la Tabla de estabilidad del Anexo adjunta a este recurso, las condiciones de ensayo han sido descritas. Estos mismos ensayos han sido depositados durante el trámite de otras solicitudes equivalentes frente a otras oficinas de patentes latinoamericanas, como ser la Oficina de Patentes de Chile, La Oficina de patentes del Perú y la Oficina de patentes de México, como evidencia de la existencia de un efecto inesperado, sin que ellos hayan sido rechazos o su veracidad puesta en duda.

b. La solicitante no ha sido notificada fehacientemente de cuáles serían las exigencias que impone la oficina de patentes de Colombia para que un ensayo sea considerado suficientemente descrito y por ende creíble. Si esta es la razón principal para denegar la presente solicitud, la solicitante debería tener la posibilidad de presentar sus argumentos en ejercicio de su legítimo derecho a la defensa.

c. Tal y como se mencionó en la respuesta al único examen de fondo realizado por la SIC, la patentabilidad de los polimorfos, en particular de las formas cristalinas, la mayoría de polimorfos, en especial los cristalinos, y los procesos que conllevan a su obtención son totalmente artificiales.

Es decir, 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. Por lo tanto, 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.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

- d. 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.
- e. Aún el estado de la técnica no ha generado 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.
- f. 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.
- g. Si bien las propiedades mejoradas de una forma polimórfica son intrínsecas a la red cristalina que lo constituye, éstas no son obvias por cuanto el propio polimorfo no puede ser predicho confiablemente por ningún método.
- h. El establecimiento de su red cristalina le 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 que necesariamente 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.
- i. El hecho de que una metodología sea usualmente empleada en el estado de la técnica no le 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.

j. 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).

k. 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.

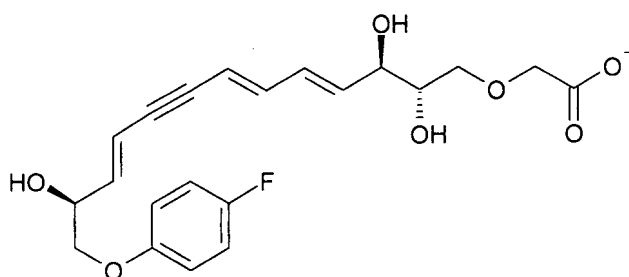
3.4 Patentabilidad de la materia reivindicada

Ahora bien, con relación a la patentabilidad de las sales de potasio de lipoxina A4, la solicitante ofrece los siguientes argumentos a favor de la patentabilidad de la materia reivindicada con respecto a, no solo los documentos citados por la SIC (D1-D2), 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)², también citada en el informe de búsqueda internacional correspondiente a la solicitud internacional equivalente WO2008/068041, la cual es una referencia mas cercana a la presente invención que la referencia general D2.

a. 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 la Tabla y el Gráfico que se muestran en el Anexo adjunto, 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, es decir el acetato de 2 - ((2S, 3R, 4E, 6E, 10E, 12S) -13 - (4-fluorofenoxi) -2,3,12-trihidroxitrideca-4,6,10-trien-8-iniloxi):

² Fiorucci S. A beta-oxidation-resistant lipoxin A4 analog treats hapten-induced colitis by attenuating inflammation and immune dysfunction. National Academics of Sciences of United States. 2004.



(Ia)

b. 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 medianamente versada en la materia 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.

c. Se utilizó la técnica de cromatografía HPLC para determinar la estabilidad y los resultados son provistos como HPLC-pureza (%). La solicitante desea señalar que algunos de estos resultados ya habían sido mostrados en la Tabla 2 del Capítulo Descriptivo de la presente solicitud.

d. Los resultados mostrados en la Tabla del Anexo adjunto 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).

e. La solicitante también es de la opinión de que 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 mencionados, por lo que una persona medianamente versada 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.

f. La solicitante señala además, que 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 adjunto 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 y D3 (Fiorucci et al) incluyendo la referencia general D2.

g. La solicitante sostiene respetuosamente que tales diferencias en la estabilidad química no podrían haber sido anticipadas por una persona medianamente versada en la materia basada 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 SIC (D2).

Si esta afirmación fuera incorrecta, una persona medianamente versada 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 la solicitante ha demostrado todo lo contrario. En efecto, la solicitante ha 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 una persona medianamente versada en la materia a partir de las enseñanzas de D1 y D3.

En particular, una persona medianamente versada en la materia no hubiese estado en condiciones de apreciar a partir de las enseñanzas 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

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

tratamiento de varios estados de enfermedad, incluyendo entre otras cosas, las enfermedades inflamatorias o autoinmunes.

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

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso (en particular 3.2) sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74295

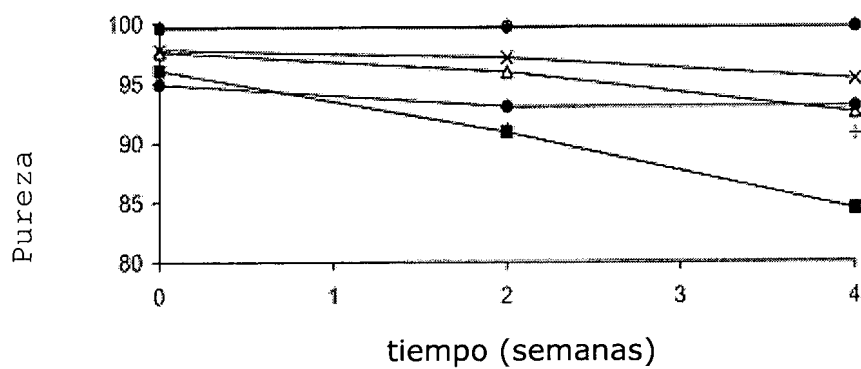
Anexo: Estabilidad de diferentes formas de lipoxina

Scott. H. Hays



ANEXO

ESTABILIDAD DE DIFERENTES FORMAS DE LIPOXINA



■	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