

128 197

Rad: 00-093651- -00016-0000

Fec: 2007-04-10 16:40:14 Dep. 2020 NUECREACIONES

Tra. 2 PATENTES

Eve: 1 REGDEPOSITO

Act 412 REPOSRESRECU

Folios: 17

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Re: P1.-GLAXO WELLCOME SpA.-Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS HETEROCICLICOS".-Clase A.61.-Expediente número
00-093.651.-

1. Yo, **ALICIA LLORED A**, mayor, vecina de ésta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39'690.713 de Usaquén, Representante Legal en Bogotá para todos los asuntos relativos a la Propiedad Industrial de la sociedad **GLAXO WELLCOME SpA**, organizada y existente de conformidad con las leyes de Verona, Italia y domiciliada en Verona, Italia, atentamente manifiesto a usted que interpongo **recurso de reposición** contra la Resolución número **6220**, dictada por el señor Superintendente de Industria y Comercio el 5 de Marzo de 2007 y notificada por Edicto fijado el 21 de Marzo del mismo año, por medio de la cual se niega la presente solicitud de patente.

2. Fundamento mi recurso en los siguientes hechos:

- (1) De la lectura de la Resolución número **6220**, mediante la cual se niega el privilegio de patente para las reivindicaciones 1 a 6 de la solicitud en estudio, es evidente que de ninguna manera se consideró la importancia, alcance y objeto de la presente invención en su verdadera dimensión, así como tampoco el aporte técnico que representa la novedosa sal cristalina de meglumina del enantiómero A del compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico, caracterizada por el patrón de difracción de Rayos X mencionado en el capítulo descriptivo y reseñado en el capítulo reivindicatorio. De la misma manera, en la presente solicitud se describen por primera vez procesos para la preparación de dicha sal cristalina de meglumina, caracterizados por las etapas y condiciones prácticas que permiten su obtención.

La Resolución número **6220** que se impugna se limita a desvirtuar el nivel inventivo de la invención argumentando que se trata de una derivación evidente del estado de la técnica, toda vez que una persona versada en la materia, supuestamente está en capacidad de obtener dicha sal de meglumina del compuesto mencionado de manera obvia a partir de las enseñanzas del estado de la técnica citado, que revela una sal de meglumina de un derivado heterocíclico conocido como etodolac, producto de un proceso de resolución de la mezcla racémica de este compuesto, lo

que en combinación con el conocimiento de dicha persona versada en la materia, la llevaría a obtener la sal reivindicada. Adicionalmente, se afirma en la mencionada resolución que la sal de meglumina del enantiómero A del compuesto señalado, no representa ninguna ventaja frente a las sales ya conocidas en el estado de la técnica.

Sin embargo, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho a los argumentos que se expondrán a continuación, mediante los cuales se demuestra que la presente invención **sí es en efecto inventiva**, toda vez que ni la sal cristalina reivindicada, ni sus propiedades, estructura, métodos de obtención y ventajas, pueden ser predichos por una persona versada en la materia por ningún medio y que la simple existencia de esta novedosa sal cristalina del compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico resulta sorprendente e inesperada. Además, a lo largo del presente recurso se demostrará que el examen de patentabilidad realizado se basó en una interpretación errada y subjetiva del objeto de la solicitud, en la falta de análisis de los argumentos y pruebas técnicas presentados por el solicitante a los requerimientos anteriores de ese Despacho y en una aplicación equivocada de los conceptos involucrados en el análisis del requisito de nivel inventivo.

- (2) Si bien a partir de la argumentación presentada por parte de ese Despacho en la Resolución número **6220** es claro que se ha reconocido formalmente la altura inventiva de la presente solicitud frente a los documentos **WO 9807704 (D2)**, **US 5977136 (D3)** y la solicitud de patente colombiana No. **99-035.699 (D4)**, citados anteriormente dentro del Concepto Técnico número **1105** notificado por fijación en lista de 27 de Julio de 2006, me permito dirigir una vez más la atención de ese Despacho al hecho de que no resulta correcto afirmar una supuesta falta de nivel inventivo de la presente solicitud con base en las enseñanzas del documento **WO 9527713 (D1)**, toda vez que tal como se demostró en mi escrito de 4 de Diciembre de 2006, dicha referencia aborda un problema técnico **completamente diferente** al tratado por la invención en estudio, y el simple hecho de que enseñe la posibilidad de emplear la meglumina como una base orgánica para la formación de una sal, **no puede conducir a una persona versada en la materia a la obtención del compuesto objeto de la presente solicitud.**

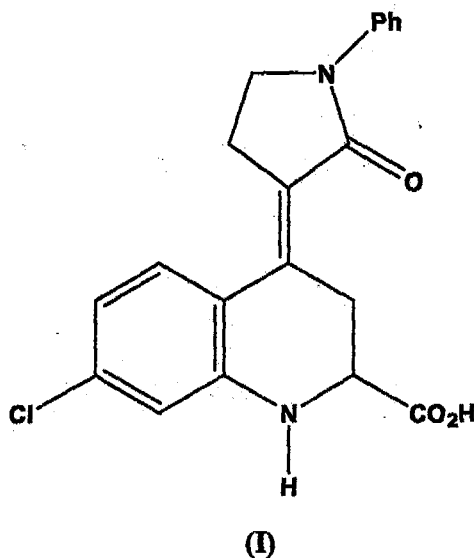
En efecto, me permito dirigir nuevamente la atención de ese Despacho al hecho de que la referencia **D1** se encuentra dirigida a la obtención de la sal de meglumina del compuesto denominado **etodolac**, como parte de **un proceso de resolución de la mezcla racémica** ya conocida del

compuesto etodolac para la obtención de un único enantiómero de dicha sustancia, el cual es el responsable de su actividad farmacológica.

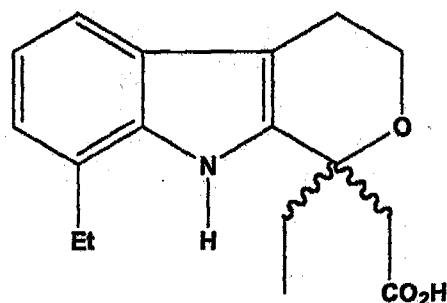
En este sentido, es claro que el objeto del documento **D1** es **completamente diferente al de la presente solicitud**, considerando no solo la drástica diferencia estructural existente entre el etodolac y el compuesto derivado de tetrahydroquinolina de la presente invención, sino además el hecho de que **se trata de un problema técnico completamente diferente, como lo es la adecuada resolución de la mezcla racémica del compuesto etodolac**, por lo que el solicitante llama una vez más la atención de ese Despacho al hecho de que **el problema superado por la presente invención no resulta ni derivable, ni de hecho reconocible a partir de las enseñanzas de D1.**

A continuación se puede apreciar la diferencia estructural entre el etodolac (objeto del documento **D1**) y el compuesto de la presente invención:

Presente invención



Etodolac



Ahora, si bien es cierto que este documento **D1** enseña la sal de meglumina de un compuesto heterocíclico, también es verdad que **una persona que esté buscando una alternativa para superar los problemas asociados con la formulación del compuesto de fórmula (I)** no encontraría ninguna motivación en **D1** para llegar a la solución propuesta por el solicitante, toda vez que, tal como lo sabe cualquier persona con conocimientos básicos en las ciencias químicas, **dada la**

marcada diferencia estructural entre los principios activos, nada en este documento podría sugerir, ni mucho menos asegurar, que la sal de meglumina resultaría adecuada para un derivado de tetrahydroquinolina como el compuesto de fórmula (I), que presenta actividad como un neuroprotector antagonista particularmente potente del complejo del receptor de NMDA, simplemente porque ha resultado adecuada para un compuesto no esteroideal con actividad analgésica y anti-inflamatoria como el etodolac.

En otras palabras, una persona versada en la materia que estuviera en la búsqueda de una solución para hacer que el derivado de fórmula (I) pueda ser preparado de forma adecuada para facilitar su aislamiento en una preparación a gran escala y su formulación dentro de un producto aceptable para administración a pacientes, **no consideraría un documento como D1, toda vez que el compuesto allí revelado se aleja en forma significativa tanto en su actividad biológica como estructuralmente y, sobretodo, porque nada podría garantizar que la sal meglumina que resulta eficaz para una sustancia no esteroideal con actividad analgésica y anti-inflamatoria también resultaría eficaz para un derivado de tetrahydroquinolina como el compuesto de fórmula (I), que presenta actividad como neuroprotector.**

Por lo tanto, el solicitante se permite señalar de nuevo que este documento **D1 no puede ser considerado como una referencia relevante y, mucho menos, ser calificado como el único documento del estado de la técnica capaz de desvirtuar los méritos inventivos de la presente invención, toda vez que una persona versada en la materia no buscaría ni tomaría esta referencia como base para el desarrollo de la sal de meglumina del compuesto de fórmula (I) con el fin propuesto en la solicitud, ya que no solo se encuentra dirigida a resolver un problema técnico completamente diferente, sino que además se relaciona con un compuesto químico con una estructura y una actividad biológica también completamente diferentes a las del compuesto objeto de la presente solicitud, por lo que no resulta correcto afirmar que una persona versada en la materia podría, con base en tales enseñanzas, llegar en forma evidente al objeto de la invención tal como ha sido revelado en la solicitud aquí discutida.**

- (3) Por otra parte, me permito señalar a ese Despacho que no existe razonamiento alguno por medio del cual resulte correcto manifestar que una persona versada en la materia, enfrentada al reto de proporcionar una solución al problema de fabricación a gran escala y adecuada formulación del enantiómero A del compuesto de Fórmula (I), podría encontrar una motivación para solucionar dicho problema en un documento como **D1**, el cual no solo se dirige a resolver una situación técnica completamente diferente, sino que además fue publicado en Octubre de 1995, esto es, **cuatro (4) años antes de la publicación del documento WO 99/64411 en el cual se dió a conocer el compuesto de fórmula (I) y, evidentemente, mucho antes de que debido al advenimiento de éste compuesto, se hubiese podido determinar que se necesitaba una solución a los problemas que presentaba de fabricación a gran escala y adecuada formulación farmacéutica.**

En este sentido, es completamente claro que no existe relación alguna entre el problema afrontado y resuelto por el solicitante y el problema afrontado y resuelto en **D1**, toda vez que no existe ningún indicio en esta referencia que pudiera sugerirle a una persona versada en la materia que la meglumina, **utilizada en D1 como un agente para la resolución de mezclas racémicas de compuestos anti-inflamatorios no esteroidales como el etodolac**, la llevaría con toda certeza y de forma obvia, a la obtención de una **sal de meglumina del enantiómero A del derivado de tetrahydroquinolina de la fórmula (I), que presenta acción como un antagonista particularmente potente del complejo del receptor de NMDA** y que puede ser aplicada en forma práctica y conveniente tanto para el formulador, como para los pacientes.

En la Resolución ahora impugnada, este Despacho ha establecido que "El documento del estado de la técnica más próximo es **D1** que enseña la **sal de meglumina** del principio activo heterocíclico", en donde dicho principio activo corresponde al compuesto conocido como "etodolac", el cual, tal como se señaló suficientemente en mi memorial de 4 de Diciembre de 2006 y como se ha vuelto a resaltar en el presente escrito, presenta tanto una estructura química como una actividad biológica **completamente diferentes** a las del compuesto de fórmula (I), **por lo que no existe razón alguna para creer que una persona versada en la materia buscaría precisamente ese documento para tratar de solucionar un problema técnico que se desarrolla en un campo diferente.**

De lo anterior, es completamente claro que el documento **D1** corresponde a una referencia que no sería considerada por una persona versada en la materia enfrentada al problema resuelto por la invención en estudio, toda vez que el objeto principal de dicho documento es lograr la resolución de una mezcla racémica de un compuesto con una estructura y una actividad biológica, y por ende una finalidad farmacéutica, totalmente diferentes a la del enantiómero A del compuesto de fórmula (I), por lo que el simple hecho de que enseñe la sal de meglumina de un principio activo diferente no es suficiente para asegurar una supuesta falta de nivel inventivo.

- (4) Más importante aún, y como una evidencia irrefutable del análisis tipo "hindsight" desarrollado por el Examinador técnico de patentes en la evaluación de la presente solicitud, está el hecho de que una persona versada en la materia no tendría motivos previos, es decir, sin conocer la solución proporcionada por el solicitante, para pensar **de manera evidente** que al formar específicamente la sal de meglumina del compuesto de fórmula (I), podría llegar al resultado alcanzado en la invención.

En efecto, no obstante el hecho de que se ha demostrado que no existe indicio alguno que le permitiera a una persona versada en la materia recurrir, primero, a las enseñanzas del documento **D1** y, segundo, considerar, en forma evidente por demás, que el empleo de meglumina para la obtención de una sal del compuesto de fórmula (I) daría respuesta a la necesidad planteada, en la Resolución número **6220** aquí impugnada se establece que "puesto que **D1** divulga previamente (ver folios 134 - 139) la **sal de meglumina** de un principio activo heterocíclico, la cual reduce el número de pasos para lograr una formulación adecuada de la droga, *un experto medio en la materia*, motivado por tal sugerencia, lograría la **sal de meglumina** reivindicada, que es una sal adecuada para aislar y formular a gran escala. Por lo cual, sin lugar a dudas, no hay nivel inventivo".

En este sentido, es claro que el Examinador ha considerado un documento que enseña una sal de meglumina de un derivado heterocíclico simplemente porque la lectura de la misma solicitud bajo discusión se lo ha enseñado, es decir, porque ha sido revelado por el mismo solicitante que la sal de meglumina resulta ser una excelente opción para dar respuesta a la necesidad que existía de encontrar una alternativa que permitiera la fabricación a gran escala y la formulación adecuada del compuesto de fórmula (I) y es por ello que considera que un documento que enseña una sal de meglumina es suficiente para llegar al mismo resultado.

Sin embargo, tal como se ha demostrado ampliamente a lo largo del proceso surtido ante este Despacho, **no existe indicio alguno en el estado de la técnica para pensar que precisamente la sal de meglumina, entre todas las sales posibles**, va a ser adecuada para obtener una sal de un compuesto como el enantiómero A del derivado de tetrahydroquinolina de fórmula (I), mucho menos cuando lo que dicho estado de la técnica, representado únicamente por **D1**, revela en primer término es el empleo de meglumina como un agente para la resolución de mezclas racémicas y, en segundo lugar, de una mezcla racémica de un compuesto como el etodolac, el cual es, tal como ya se ha demostrado en forma suficiente, completamente diferente al compuesto de fórmula (I), tanto en términos estructurales como de su actividad biológica.

De conformidad con lo anterior, no existe razón alguna por la que una persona versada en la materia pudiera pensar que la resolución de una mezcla racémica de etodolac con meglumina podría conducir a la obtención de una sal del enantiómero A del compuesto de fórmula (I), menos que dicha sal fuera adecuada para la producción a gran escala y adecuada formulación de dicho compuesto y mucho menos aún, que dicha sal correspondiera a una estructura cristalina particular.

En este sentido, lo que ese Despacho debe preguntarse es ¿por qué puede resultar evidente para una persona versada en la materia, enfrentada con la necesidad de proporcionar una sal del compuesto de fórmula (I) adecuada para su fabricación a gran escala y su correcta formulación farmacéutica, hacer específicamente la sal de meglumina, si dispone de un altísimo número de opciones posibles con las que puede intentar dar solución a dicho problema?, o en otras palabras ¿qué haría pensar a la persona versada en la materia que lo más lógico, y por tanto obvio, era preparar una sal de meglumina, frente a todas las demás opciones existentes?

Con seguridad dicha motivación **no la proporcionaría un documento como D1**, ya que una persona versada en la materia no recurriría a una referencia como ésta para hallar la solución que necesita al problema planteado, toda vez que en **D1 ni siquiera se menciona la existencia del compuesto de fórmula (I), lo que sin lugar a dudas demuestra que no hay razones de carácter técnico por las que dicha persona versada pensaría en recurrir a las enseñanzas de un documento dirigido a solucionar un problema completamente diferente.**

En conexión, con el anterior punto, es claro que para el Examinador de patentes resulta "evidente" citar un documento que enseña la sal de meglumina de un compuesto químico heterocíclico, **porque como resultado de la lectura de la solicitud en discusión, él ya conoce la solución planteada por el solicitante al problema técnico enfrentado, más no se ha ubicado en el momento en que ese problema no había sido resuelto, momento que corresponde al punto en el que se debe situar para evaluar si la opción de hacer una sal, que esa sal sea precisamente la sal de meglumina y que dicha sal sea además cristalina, puede en verdad resultar obvia o evidente a partir de las enseñanzas del estado de la técnica.**

Con el fin de soportar las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del Despacho a lo establecido en el **Manual Andino de Patentes**, relevante publicación elaborada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "10.2 METODO PARA LA EVALUACION DEL NIVEL INVENTIVO", las siguientes consideraciones:

"Una información técnica **tiene siempre que ser considerada en su contexto, no debe interpretarse ni extraerse fuera de éste.** Es decir, que la característica técnica que se está analizando **debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos.**

Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención. Por lo tanto el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual **de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida,** es decir antes de la invención*" (resaltado fuera de texto).

De lo anterior, es completamente claro que el análisis realizado por el Examinador **no se ajusta al sentir de la misma Secretaría General de la Comunidad Andina** toda vez que, tal como se ha demostrado, insiste en considerar un documento que (i) se desarrolla en un campo técnico diferente **que claramente no sería considerado por una persona versada en la materia tal, como sucede con D1,** (ii) **que no revela la situación que ha tenido que afrontar el solicitante y**

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 78.

(iii) en el que no se ha al menos sugerido el problema técnico resuelto por la presente invención, toda vez que para la fecha de publicación de **D1** ni siquiera se conocía la existencia de los derivados de tetrahydroquinolina a los que pertenece el compuesto de fórmula (I), **por lo que la simple existencia previa de una sal de meglumina de un principio activo heterocíclico cualquiera no es suficiente para hacer del objeto de la presente invención algo obvio.**

En este punto vale la pena plantear una inquietud más para demostrar que la presente invención no puede resultar obvia para una persona versada en la materia y es ¿cuál es el criterio o enseñanza que dicha persona debe seguir para pensar, **en forma evidente, y por tanto, inmediata,** que la sal de meglumina del compuesto de fórmula (I) va a corresponder a un resultado adecuado para el problema planteado, máxime cuando **ni siquiera sabe si es factible que dicha sal se pueda preparar, ni cuáles van a ser sus características físicas y químicas, así como tampoco cuáles serán sus propiedades de manipulación y formulación?**

- (5) A pesar de que los argumentos presentados a lo largo del presente proceso han sido claros y contundentes a la hora de demostrar la altura inventiva de la solicitud bajo discusión frente a las enseñanzas del documento **D1**, en el acápite de "Respuesta del solicitante", la Resolución número **6220** establece que "Se aclara al solicitante que la preparación experimental de la sal no la hace inventiva, porque, como se explicó, *un experto medio en el arte* estaría **motivado a prepararla por las enseñanzas de D1**" (resaltado fuera de texto).

Frente a este tipo de argumentos, me permito manifestar a ese Despacho nuevamente que el Examinador ha considerado que la obtención de la sal de meglumina es obvia simplemente porque **el solicitante ya ha revelado mediante su invención que ésta es la mejor opción para dar respuesta al problema planteado,** más no ha expuesto con claridad la razón por la que la persona versada en la materia habría de basarse en las enseñanzas de la referencia citada.

En efecto, el Examinador se ha limitado a citar un documento que enseña una sal de meglumina porque **sabe, después de que se ha hecho público, que la invención proporcionó una sal de meglumina del compuesto de fórmula (I) como respuesta al problema técnico enfrentado,** pero en ningún momento ha explicado por qué la persona

versada en la materia recurriría específicamente a un documento como **D1** y no a cualquier otro documento que enseñe cualquier otro tipo de sal de cualquier otro derivado heterocíclico, si dicha persona no tiene conocimiento de la respuesta proporcionada por el solicitante.

Lo anterior equivale a decir que si la sal obtenida hubiera sido cualquier otra, por ejemplo una sal tiosulfato, la persona versada en la materia lo habría encontrado obvio a partir de las enseñanzas de un documento cualquiera que enseñara sales tiosulfato de cualquier derivado heterocíclico, visión que claramente deja sin oportunidades a los solicitantes, toda vez que de conformidad con el razonamiento empleado por el Examinador, la única opción para que novedosos derivados químicos puedan ser considerados inventivos consistiría en desarrollar para cada uno de ellos un agente de formación de sales que nunca haya sido revelado en el estado de la técnica, o en su defecto, revelar los nuevos compuestos químicos como bases libres, pero no como una sal que tenga tanto ventajas terapéuticas como de preparación, ya que "la preparación experimental de la sal no la hace inventiva" porque siempre existirá un documento previo que enseñe esa sal, así sea en un contexto completamente diferente, tal como ocurre en el presente caso con **D1**.

Adicionalmente, en ese mismo acápite, ese Despacho manifiesta que "se reitera al solicitante que la sal reivindicada es tan solo una de las sales no tóxicas y susceptibles de ser metabolizadas del compuesto, **que necesariamente se preparan y evalúan después del proceso de síntesis, con el fin de elegir las que sean más convenientes para formular**" (resaltado fuera de texto).

En este sentido, me permito resaltar que **en el momento en el que la invención no había sido creada**, existía un problema claro relacionado con la incapacidad para proporcionar una sal del enantiómero A del compuesto de fórmula (I) que fuese adecuada tanto para su preparación a gran escala como para su apropiada formulación farmacéutica, por lo que para la persona versada en la materia no existía ninguna preferencia o indicio acerca de qué tipo de sal podría elaborar para responder a dicha necesidad.

Más aún, en el documento que enseñó por primera vez la familia de compuestos a la que pertenece el enantiómero A del compuesto de fórmula (I), correspondiente a la publicación WO 9964411 (citada como **D4** por el Examinador en su Concepto Técnico número **1105** de 27 de

Julio de 2006), se hace mención a la obtención de algunas sales, particularmente la sal de sodio, dando a entender que la experimentación en este sentido ya había sido desarrollada y que ya se habían identificado sales aceptables para esta clase de compuestos.

Sin embargo, a pesar de las anteriores enseñanzas, persistía el problema de preparar el compuesto de manera adecuada para facilidad de asilamiento en una preparación a gran escala y para la facilidad de formulación en un producto aceptable para la administración a pacientes, ya que estos requisitos no eran cumplidos convenientemente ni por el enantiómero A sólo, ni por la sal de sodio del mismo.

En este sentido, es claro que el solicitante tuvo que recurrir a una experimentación posterior, adicional y complementaria a la ya desarrollada para poder dar una respuesta satisfactoria a la necesidad planteada, y como resultado de esa labor de investigación, determinó que la sal de meglumina del enantiómero A se puede preparar y aislar fácilmente en una forma pura mediante un proceso que es adecuado para el uso a gran escala, y que la sal se puede obtener convenientemente con el alto grado de pureza requerido y buena estabilidad, cumpliendo así con los criterios exigidos en la preparación de composiciones farmacéuticas para la administración a pacientes.

Por lo anterior, no es correcto afirmar que la presente invención corresponde simplemente a una de las tantas sales que **"necesariamente se preparan y evalúan después del proceso de síntesis, con el fin de elegir las que sean más convenientes para formular"**, porque en el proceso de síntesis como tal ya se habían obtenido sales que se creían adecuadas, pero que posteriormente demostraron no serlo. Adicionalmente, también resulta incorrecto afirmar que dentro de los procesos de síntesis se obtienen **todas las sales posibles** y que simplemente es cuestión de elegir las que mejor se comporten, ya que si así fuera los procesos para la formulación de un principio activo no terminarían nunca.

De conformidad con los argumentos presentados, es completamente claro que no existe ninguna enseñanza en el documento **D1**, citado como estado de la técnica más cercano, que pudiera conducir en forma evidente a un apersona versada en la materia a proporcionar la solución brindada por la presente solicitud, toda vez que **dicho documento está dirigido**

20A 208

a solucionar un problema técnico completamente diferente y, adicionalmente, no se hace allí ninguna mención a los problemas que presenta el enantiómero A del compuesto de fórmula (I) para ser fabricado a gran escala y formulado adecuadamente para ser administrado a los pacientes.

- (6) De otra parte, en la Resolución número **6220** aquí impugnada se establece, con respecto a las reivindicaciones de procedimiento, que "*un experto de habilidades ordinarias en el arte* adaptaría fácilmente el proceso descrito en **D1**, es decir la preparación de una sal de meglumina de un principio activo heterocíclico por resolución de la mezcla racémica, usando meglumina como agente de resolución,... a la preparación de la sal de meglumina del enantiómero A" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito señalar a ese Despacho que la anterior argumentación demuestra la errónea posición adoptada por el Examinador técnico a cargo del estudio de la presente solicitud, toda vez que no es correcto afirmar **que una persona versada en la materia podría, a partir de una referencia que enseña la resolución de una mezcla racémica del compuesto etodolac, diseñar un procedimiento de síntesis de una sal de meglumina del enantiómero A del compuesto de fórmula (I) que permite la obtención de dicha sal como un sólido cristalino, toda vez que corresponden a procedimientos completamente diferentes.**

Una vez más, me permito señalar a ese Despacho que una persona versada en la materia no consideraría las enseñanzas expuestas en **D1** con miras a resolver un problema técnico **que es totalmente ajeno a dicha referencia**, pues tal como ya se ha señalado, pasaron más de 4 años a partir de la publicación de **D1** para que se diera a conocer la familia de derivados de tetrahydroquinolina a la cual pertenece el compuesto de fórmula (I), razón más que suficiente para reconocer que no existe motivo alguno para que una persona enfrentada al problema ya tantas veces señalado, recurriera a **D1** como una referencia que le permitiría solucionar dicha necesidad.

En este sentido, resulta de la mayor importancia resaltar nuevamente que **en el momento que la invención no era conocida** no existía ninguna razón para que una persona versada en la materia pudiera pensar que la

210 209

sal de meglumina resultaba ser la mejor opción frente a todas las demás opciones disponibles, y mucho menos, para que pensara que dado que la meglumina funcionó con éxito en un procedimiento en donde fue empleada **como un agente para la resolución de la mezcla racémica de etodolac, entonces obviamente tendría que funcionar dentro de un proceso de cristalización como un agente que permitiría la formación de una sal cristalina estable, adecuada para la preparación a gran escala y formulación del enantiómero A del compuesto de fórmula (I).**

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que el procedimiento revelado en la presente solicitud **también resulta inventivo** frente a las enseñanzas de la referencia citada por el Examinador, toda vez que una persona versada en la materia no podría deducir en forma evidente un proceso para la obtención de una sal de meglumina del enantiómero A del compuesto de fórmula (I) cristalina a partir de un documento dirigido a **un procedimiento de resolución de una mezcla racémica de un compuesto completamente diferente, como lo es el etodolac, ya que como máximo, lo que esta referencia le puede enseñar es que la meglumina es un excelente agente para resolver mezclas racémicas y nada más.**

3-2
2-2

- (7) De manera sorprendente, en el acápite de respuesta del solicitante en la Resolución aquí impugnada, se llama la atención del mismo al siguiente hecho, el cual me permito transcribir literalmente:

"Dice el solicitante que aunque en la anterioridad están protegidas todas las sales no tóxicas y metabolizables, no sugiere la sal de meglumina, **porque menciona como preferida la sal de sodio.**

Se aclara que el hecho de no nombrar específicamente la sal meglumina como lo hace con la sal de sodio, hace que el documento no destruya la novedad. No obstante lo anterior, si destruye le nivel inventivo" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que mediante estos argumentos, el Examinador de patentes está haciendo referencia en forma totalmente inesperada, al documento que fue citado en su Concepto Técnico número **1105** de 27 de Julio de 2006 como **D4 (WO 9964411 equivalente a la solicitud de patente colombiana 99035699)**, a pesar de que en la misma Resolución

1105
27/194

210

No. 6220 se ha reconocido que el único documento que afecta la patentabilidad de la presente invención es la referencia WO 95 27713 (D1).

En efecto, en la discusión presentada con anterioridad a la resolución aquí impugnada, se estableció que si bien el documento D4 enseñaba compuestos de fórmula general a los cuales pertenece el ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico y que en forma particular se resaltaba allí la sal de sodio, esta referencia resultaba irrelevante, dado que nada en la misma revela, enseña o al menos sugiere **la posibilidad de la existencia, y mucho menos la conveniencia, de contar con la meglumina** dentro de la lista de las bases orgánicas adecuadas para ser utilizadas en la preparación de la sal correspondiente de los compuestos de la fórmula general (I) allí descritos.

Ahora bien, no obstante el hecho de que en la misma Resolución se reconoce que de los cuatro documentos citados originalmente por el Examinador, las referencias **D2, D3 y D4** ya no son consideradas relevantes y, por tanto, no forman parte del estado de la técnica más cercano, no hubo reparo alguno en fundamentar la negación del privilegio solicitado con base en un documento que ha sido superado y que no debería ser citado dentro de los argumentos de respuesta al solicitante, tal como claramente sucedió con el párrafo transcrito anteriormente, que hace referencia al documento **D4** y según el cual si bien el documento que enseña la sal de sodio no destruye la novedad, si destruye el nivel inventivo de la presente solicitud.

Sobre este particular, me permito llamar la atención de ese Despacho al hecho de que este tipo de situaciones demuestran claramente la falta de cuidado y objetividad con la que se llevo a cabo el examen de patentabilidad de la solicitud en estudio, toda vez que en la Resolución impugnada se objeta la altura inventiva de la invención con un documento que fue considerado por ese Despacho como irrelevante para afectar tal requisito, lo que evidentemente corresponde a una confirmación de la irrelevancia de los argumentos expuestos para tal fin.

21/2
211

- (8) Finalmente, con el fin de corroborar el hecho de que la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido para gozar del privilegio de patente, me permito manifestar a ese Despacho que múltiples solicitudes equivalentes a este caso han sido otorgadas en treinta y dos (32) países alrededor del mundo, como por ejemplo en las naciones que conforman la Convención Europea de Patentes, los Estados Unidos, Australia y México, entre otros. }

En este sentido, aún cuando, lógicamente cada país es independiente de conceder o negar una solicitud luego de la realización del estudio de fondo, los estándares de conocimiento de personas que laboran en un área particular de la tecnología está siendo cada vez más uniforme y, por consiguiente, el hecho de que la altura inventiva de una invención haya sido reconocida por 32 oficinas como, por ejemplo, la Oficina Europea de Patentes o la oficina Estadounidense, que tienen tantos expertos en la materia, es **un indicio más que razonable** de que la invención debe cumplir con el nivel de altura inventiva requerido en cualquier otra oficina de cualquier país.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que tenga presente los anteriores hechos como evidencias relevantes que confirman la patentabilidad de la presente invención, cuya altura inventiva ha sido reconocida y concedida para las solicitudes correspondientes en 32 países.

3. CONCLUSIÓN

El solicitante ha demostrado, con base en los argumentos presentados, que existía en el estado actual de la ciencia la necesidad de proporcionar una sal de un compuesto de la fórmula (I) que diera solución al problema de fabricación y formulación que dicho compuesto presentaba, por lo que la novedosa sal de meglumina propuesta constituye una solución no solo adecuada, sino además inventiva, para dicho problema.

Más importante aún, ha demostrado que **el objeto de la invención no puede ser considerado como obvio o evidente a partir de las enseñanzas del documento D1**, toda vez que dicha referencia se encuentra dirigida a solucionar un problema técnico completamente diferente al enfrentado por la presente solicitud, por lo que no puede ser considerado como el estado de la técnica más cercano dado que, en primer lugar, una persona versada en la materia no consideraría este documento para solucionar el problema planteado, y en segundo, en el hipotético

213
212

caso de que lo tuviera en cuenta, no encontraría en el mismo ninguna sugerencia para obtener una sal cristalina de un derivado de tetrahydroquinolina de fórmula (I) a partir de un proceso para la resolución de la mezcla racémica del compuesto etodolac.

Adicionalmente, se ha señalado en forma clara e incontrovertible que el Examinador técnico de patentes a cargo del análisis del presente caso, ha considerado el documento **D1** desde una perspectiva incorrecta, toda vez que para él resulta evidente la formación de la sal de meglumina **específicamente frente a todas las sales posibles**, porque ya ha tenido acceso a la solución propuesta, más no se ha ubicado en el momento en el que la invención no había sido realizada y solo existía la necesidad a ser solventada.

En este sentido, vale la pena recordar que de acuerdo con las apreciaciones expuestas por la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación "**Manual Andino de Patentes**" acerca de la manera como se debe evaluar el nivel inventivo, el objeto de la solicitud sí cumple con este requisito, toda vez que el documento **D1** ha sido erróneamente citado, puesto que la característica técnica que se está analizando **debe buscarse en el mismo campo técnico o en uno que la persona versada en el oficio consideraría de todos modos**, hecho que claramente no ocurriría con la referencia señalada.

En conexión con lo anterior, el **Manual Andino** también ha establecido que la búsqueda de anterioridades se efectúa *a posteriori*, tomando como punto de partida la misma invención, y por tanto, la posición tomada por el Examinador, y desde la cual realizó su análisis de patentabilidad, no es correcto, toda vez que debió realizar el esfuerzo intelectual **de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida**, es decir antes de la invención

Por lo tanto, es claro que tanto la sal cristalina de meglumina del enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolincarboxílico, como su proceso de obtención, no se pueden derivar en forma evidente del estado de la técnica. Es decir, no es posible para el técnico medio llegar a dichos resultados en forma evidente, y por ende, son completamente **INVENTIVOS**, cumpliendo así con las disposiciones legales contenidas en el artículo 18 de la Decisión 486 de Régimen Común sobre Propiedad Industrial de la Comisión de la Comunidad Andina.

4. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho considerar los argumentos expuestos anteriormente y revocar la Resolución número **6220** impugnada para conceder el privilegio de patente solicitado.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

214
213

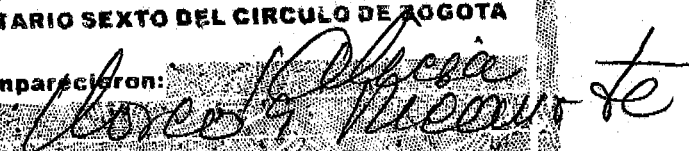
5. El documento que acredita mi calidad de representante Legal y Apoderado de la sociedad solicitante para asuntos relativos a la propiedad industrial se presentó a ese Despacho mediante memorial de SUSTITUCIÓN de poder de 31 de Agosto de 2004.

6. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83, Piso 6º., Bogotá D.C., Colombia.

Del Señor Superintendente,

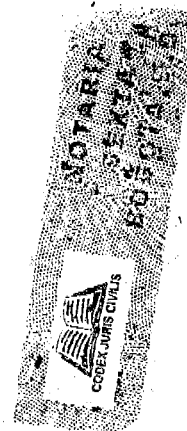
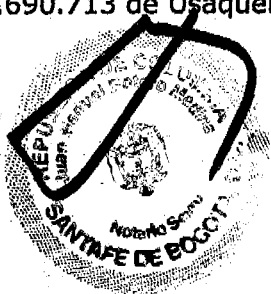

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T. P. 53.215

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 10 ABR 2007
Ante mí JUAN MANUEL BOYERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron:


quien (as) exhibió(eron) la(s) C.C.
39690713
y declaró(ron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



215 214

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
RESPUESTA AL RECURSO DE REPOSICIÓN**

2020
Bogotá, D.C., Enero 21 de 2008

Abogada
ALICIA LLOREDA RICAURTE

REFERENCIA:	Radicación No.	00 093 651
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	

TÍTULO "Derivados Heterocíclicos"

En atención al Recurso de Reposición interpuesto, se hacen las siguientes aclaraciones:

Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 6 – 38 y 127 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 128 – 130 y las observaciones del solicitante.

Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Reivindicación 1: la sal de meglumina del enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico.

Reivindicaciones 2 y 3: forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1.

Reivindicación 4: procedimiento para preparar el compuesto de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque consiste en mezclar el enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico con meglumina en un solvente adecuado.

Reivindicación 5: procedimiento para preparar una forma cristalina de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende cristalizar la sal de meglumina de una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible, ó una mezcla de solventes.

Reivindicación 6: composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 – 3.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de una sal del enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico que, superando las dificultades de la sal sódica, sea adecuada para aislar y formular.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal de meglumina del enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico.

Evaluación del Nivel Inventivo

El compuesto de la reivindicación 1 de esta solicitud es sal meglumina del ácido **7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico** que se da a conocer en D4 (ver CO 99 035 699, "Derivados Heterocíclicos", Junio 8 de 1999, folios 154 - 156). D4 divulga además las sales no tóxicas del compuesto.

D1 da a conocer la **resolución de los enantiómeros** de un principio activo **heterocíclico** mediante la formación de la **sal de meglumina** (ver folios 134 - 139). Agrega que el procedimiento consiste en disolver el **principio activo** y la **meglumina** en un **solvente adecuado**, desde el cual **crystaliza** la sal de meglumina.

No se evidencia dentro de la solicitud en estudio un Efecto Técnico inesperado de la **sal meglumina del enantiómero A** del compuesto reivindicado, en comparación con el compuesto original. Ni con respecto a una mayor efectividad como antagonista de aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA, ni en cuanto a una mayor facilidad para aislarla ó formularla. Por lo cual se considera que esta sal es **una forma alternativa del compuesto previamente divulgado**; y que esta sal es tan fácil de aislar y formular como las sales conocidas.

El Problema Técnico Objetivo de la Invención Reivindicada que es: "cómo modificar el compuesto original (**ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico**) ó sus sales (**procaína, fenilbencilamina, etanolamina, dietanolamina ó N-metil glucosamina**), para que tenga las **ventajas** de ser más fácil de aislar ó formular"; ya parecía haber sido solucionado.

El Estado de la Técnica en su totalidad, es decir D4 (que divulga el compuesto original) junto con D1 (que divulga la resolución de enantiómeros mediante la formación de la **sal de meglumina**); sugiere al Experto en la Materia la **sal meglumina del enantiómero A** del compuesto reivindicado; de manera que este la lograría fácil y obviamente sin necesidad de emplear Habilidad Inventiva.

Por lo cual la Reivindicación 1 carece de Nivel Inventivo.

La Composición Farmacéutica de la Reivindicación 6 no tiene Nivel Inventivo porque el compuesto que la Caracteriza no es Inventivo.

La forma cristalina del compuesto (Reivindicaciones 2 y 3) **no presenta ventajas** (de mayor efectividad como antagonista de aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA ó mayor facilidad para

aislarla ó formularla) sobre el compuesto previamente conocido. Por lo cual se considera que es obvia para el Experto en la Materia.

El procedimiento para preparar el compuesto (Reivindicación 4) caracterizado porque consiste en mezclar el enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico con meglumina en un solvente adecuado; es obvio para el Experto en la Materia, en vista del procedimiento divulgado previamente en D1 (ver pág 11, en el folio 138) en el cual el compuesto se mezcla con meglumina en un solvente adecuado. De manera que este procedimiento carece de Nivel Inventivo.

El Procedimiento para preparar el compuesto (Reivindicación 5) caracterizado porque comprende cristalizar la sal de meglumina de una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible, ó una mezcla de solventes; es obvio para el Experto en la Materia, en vista del procedimiento divulgado previamente en D4 (ver ejemplos 14 y 19) en los cuales el compuesto se disuelve en solventes. De manera que este procedimiento carece de Nivel Inventivo.

Respuesta a los Argumentos del Solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante que la resolución de negación no da importancia a **al aporte técnico** de la sal cristalina reivindicada.

Se aclara al solicitante que dentro de la descripción de esta solicitud no se evidencia el aporte técnico inesperado de **la sal meglumina del enantiómero A** del compuesto reivindicado, en comparación con el compuesto original. Ni con respecto a una mayor efectividad como antagonista de aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA, ni en cuanto a una mayor facilidad para aislarla ó formularla. Por lo cual no puede ser considerada inventiva.

2. Afirma el solicitante que la resolución 6220 ha reconocido formalmente la altura inventiva de la presente solicitud frente a los documentos WO 9807704 (D2), US 5977136 (D3) y la Solicitud de Patente Colombiana 99 035699 (D4). Agrega que no se puede afirmar que a esta solicitud le falta Nivel Inventivo frente a WO 9527713 (D1) porque esta referencia aborda un problema diferente.

Se aclara al solicitante que en los folios 186 (Concepto Técnico) y 194 (Resolución 6220) dentro de la evaluación de Nivel Inventivo se consideran los documentos D1 (que divulga la resolución de **enantiómeros** mediante la formación de la **sal de meglumina**) y D4 (que divulga el compuesto original). De manera que no se ha reconocido formalmente la altura inventiva de la presente solicitud frente a D4. Porque este documento pertenece al mismo campo técnico, revela una característica técnica que falta en D4 y sugiere la solución al problema técnico de aislar y formular más fácilmente un **enantiómero**.

3. Argumenta el solicitante que D1 aborda un problema técnico diferente, porque se dirige a la resolución de una mezcla racémica de etodolac por

formación de la sal de meglumina y porque la estructura química de etodolac y sus actividades analgésica y antiinflamatoria son diferentes a la del compuesto de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que D1 sugiere la solución al problema técnico de aislar y formular más fácilmente un **enantiómero** mediante la formación de la **sal de meglumina**. Y que el problema técnico planteado en la solicitud en estudio no parece ser en lo referente a la actividad farmacológica sino a aislar y formular más fácilmente un **enantiómero**. De manera que se trata del mismo problema técnico en los dos casos. La estructura química es similar porque en los dos casos se trata de compuestos heterocíclicos y en su forma enantiómera. Y finalmente, debido a que la sal reivindicada no parece tener una ventaja en comparación con el compuesto inicial, no se aprecia nivel inventivo.

4. Afirma el solicitante que D1 fue publicado 4 años antes que el documento D4 que da a conocer el compuesto (I), por lo cual considera que lo enseñado en D1, es decir la formación de sal meglumina a partir de meglumina y un compuesto heterocíclico, no afecta el Nivel Inventivo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que D4 (que divulga el compuesto original) junto con D1 (que divulga la resolución de **enantiómeros** mediante la **formación de la sal de meglumina**) sugiere al Experto en la Materia la **sal meglumina del enantiómero A** del compuesto reivindicado. Y como la sal reivindicada no parece presentar ventajas frente a sales conocidas, no se puede considerar inventiva. Así que estos documentos afectan el Nivel Inventivo de la sal reivindicada. Independientemente de la fecha en que se hayan publicado.

5. Dice el solicitante que no existe indicio alguno en el Estado de la Técnica para pensar que precisamente la sal de meglumina, entre todas las sales posibles, va a ser adecuada para obtener una sal de un compuesto como el enantiómero A del derivado de tetrahydroquinolina de fórmula (I); mucho menos cuando D1 revela el empleo de meglumina como un agente para resolución de mezclas racémicas.

Se aclara al solicitante que precisamente porque el Experto en la Materia, ante la necesidad de obtener una sal del enantiómero A del compuesto tetrahydroquinolina de fórmula (I), buscaría en un documento del mismo campo técnico, la obtención de una sal de enantiómero de un compuesto heterocíclico que fuera más fácil de aislar y formular, encontrando el documento D1 que menciona la solución a este problema mediante la meglumina. Porque el Experto en la Materia sabe que la resolución de una mezcla racémica se puede lograr mediante la formación de una sal de uno ó de los dos enantiómeros de la mezcla, por reacción con otro compuesto.

6. Argumenta el solicitante que "una información técnica tiene siempre que ser considerada en su contexto..." y que "el examinador técnico debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar ..." el Experto en la Materia en el momento que la invención no era conocida. Agrega que el análisis del Examinador no se ajusta al sentir de la Secretaría General de la Comunidad Andina porque considera un documento que (i) pertenece a un campo técnico diferente, (ii) no revela la situación que ha tenido que afrontar el solicitante y (iii) no se ha

sugerido el problema técnico resuelto por esta invención.

Se aclara al solicitante que no es así. Porque el documento D1 (i) pertenece al mismo campo técnico que es química farmacéutica, y al mismo tema, que es la separación de un enantiómero por medio de la formación de su sal meglumina, (ii) la situación que ha tenido que afrontar el solicitante, según la descripción, parece ser la necesidad de una sal del enantiómero A del compuesto, que sea adecuada para aislar y formular, que es la misma situación de D1 de obtener una sal de un enantiómero adecuada para aislarlo y formularlo y (iii) el problema técnico de esta invención que es "cómo modificar el compuesto original para que tenga las **ventajas** de ser más fácil de aislar ó formular, ya parecía haber sido solucionado con las sales existentes. Si no fuese así, las ventajas serían visibles en esta solicitud, según lo expresa el Art 28 de la D 486 literal c): "la descripción de la invención debe permitir la comprensión de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior".

7. Sostiene el solicitante que no está de acuerdo con el razonamiento según el cual la única opción para que nuevos derivados químicos puedan ser patentables consistiría en desarrollar un agente de formación de sales para cada uno de ellos que nunca haya sido revelado.

Se aclara al solicitante que una opción para que nuevos derivados químicos puedan ser patentables consistiría en desarrollar un agente de formación de sales para cada uno de ellos que nunca haya sido revelado. Y otra opción consistiría en lograr una sal que, formada con un agente de formación conocido, tenga una ventaja técnica concreta y medible comparada con sales conocidas del mismo compuesto. De manera que la sal formada, aunque al alcance del Experto en la Materia, deberá proporcionar un compuesto con efectos inesperados.

8. Dice el solicitante que no está de acuerdo con la observación según la cual "la sal reivindicada es tan solo una de las sales **no tóxicas y susceptibles de ser metabolizadas** del compuesto, que necesariamente se preparan y evalúan después del proceso de síntesis, con el fin de elegir las que sean más convenientes para formular". Porque no existía una sal del enantiómero A del compuesto (I) apropiada para su preparación a gran escala y para su apropiada formulación, lo cual ejemplifica con D4 que menciona la sal sódica. Y porque después del proceso de síntesis no se preparan y evalúan todas las sales posibles con el fin de elegir las que sean más convenientes, porque si fuera así el proceso no terminaría nunca.

Se aclara al solicitante que el trabajo experimental realizado para obtener la sal y la forma cristalina es una labor que obligatoriamente debe hacer un formulador como parte de su rutina. Si el resultado de este, es decir la sal y la forma cristalina tuviera algún efecto técnico sorprendentemente diferente a las del Estado de la Técnica este sería inventivo. Pero el hecho es que, reiteramos, la sal reivindicada es tan solo una de las sales **no tóxicas y susceptibles de ser metabolizadas** del compuesto, que necesariamente se preparan y evalúan después del proceso de síntesis, con el fin de elegir las que sean más convenientes para formular. Puesto que no existía la sal meglumina del enantiómero A del compuesto (I), esta se considera nueva.

Pero la preparación de la sal meglumina que está sugerida en varios documentos, entre ellos D1, estaba al alcance del Experto en la Materia. De la misma manera que se sugería que esta sal es apropiada para formulación a gran escala. Y precisamente porque hay otras sales menos apropiadas, como p. ej. la sal sódica de D4, el formulador debe ensayar con otro tipo de sales hasta lograr la que sea más estable, sin que esto sea un aporte importante al Estado de la Técnica. Quizá el aporte importante lo hizo D1 que enseñó previamente la resolución de **enantiómeros** mediante la **formación de la sal de meglumina**. Se aclara que con la capacidad de los modernos laboratorios de síntesis es posible formación y evaluación de todas las sales farmacéuticamente aceptables con el fin de elegir las que sean más convenientes. Por lo cual, en el Estado actual de la Técnica, elegir entre una u otra sal no es un hecho tan sorprendente como quizá lo hubiera sido hace 200 años. Se reitera que tan solo si se hubiera demostrado ser superior en algún aspecto técnico a las sales conocidas, esta sería patentable.

9. Argumenta el solicitante que el Experto en la Materia no llegaría a la reacción del enantiómero A con meglumina a partir de la reacción de resolución de la mezcla racémica de D1 con meglumina. Porque los procedimientos son "completamente diferentes".

Se aclara que el procedimiento para preparar el compuesto (Reivindicación 4) caracterizado porque consiste en **mezclar el enantiómero A** del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico **con meglumina en un solvente adecuado**; es obvio para el Experto en la Materia, en vista del procedimiento divulgado previamente en D1 (ver pág 11, en el folio 138) en el cual **el compuesto se mezcla con meglumina en un solvente adecuado**. De manera que este procedimiento carece de Nivel Inventivo.

10. Sostiene el solicitante que la Resolución 6220 "reconoce que de los 4 documentos citados originalmente por el Examinador, las referencias D2, D3 y D4 ya no son consideradas relevantes y, por tanto, no forman parte del Estado de la Técnica más cercano ..."

Se aclara al solicitante que en los folios 186 (Concepto Técnico) y 194 (Resolución 6220) se consideran D1 y D4. D4 porque divulga el compuesto original) y D1 porque divulga la resolución de enantiómeros mediante la formación de la **sal de meglumina**. De manera que sí son relevantes y sí forman parte del Estado de la Técnica más cercano.

11. Argumenta el Solicitante que en USA, EP, AU, MX concedieron patente a solicitudes correspondientes, lo cual considera un indicio razonable de que la invención cumple con el requisito de altura inventiva.

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. La concesión de una solicitud correspondiente en otras oficinas se debe a que las legislaciones son diferentes. P. ej. en la Oficina de USA, el capítulo reivindicatorio concedido (ver a continuación) incluye métodos de tratamiento y 22 reivindicaciones, en tanto que en Colombia solo hay 6 reivindicaciones y no incluye método de tratamiento.

11
PHARMACY EXAMPLES

A. Capsules/Tablets	
Active ingredient	20.0 mg
Starch 1500	32.5 mg
Microcrystalline Cellulose	200.0 mg
Croscarmellose Sodium	6.0 mg
Magnesium Stearate	1.5 mg

The active ingredient is blended with the other excipients. The blend can be used to fill gelatin capsules or compressed to form tablets using appropriate punches. The tablets can be coated using conventional techniques and coatings.

B. Tablets	
Active ingredient	20.0 mg
Sorbitol	200.0 mg
Microcrystalline Cellulose	70.0 mg
Povidone	25.0 mg
Croscarmellose Sodium	6.0 mg
Magnesium Stearate	1.5 mg

The active ingredient is blended with lactose, microcrystalline cellulose and part of the croscarmellose sodium. The blend is granulated with povidone after dispersing in a suitable solvent (i.e. water). The granule, after drying and comminution is blended with the remaining excipients. The blend can be compressed using appropriate punches and the tablets coated using conventional techniques and coatings.

C. Bolus	
Active ingredient	0.1-32 mg/ml
Trometamol	1.0-5.0 mg/ml
water for injection qs to	1 ml

The formulation may be packed in glass ampoules or vials and syringes with a rubber stopper and a plastic/metal overseal (vials only).

D. Infusion	
Active ingredient	0.01-3.2 mg/ml
Trometamol	0.2-1.0 mg/ml
5% dextrose injection qs to	100 ml

The formulation may be packed in glass vials or plastic bags.

No untoward effects have been observed when compound of the invention has been administered to mice at the pharmacological active doses.

What is claimed is:

1. (-) Meglumine salt of 7-chloro-4-(2-oxo-1-phenyl-3-pyrroliidinylidene)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolinecarboxylic acid.
2. A crystalline form of the compound as claimed in claim 1.
3. A process for the preparation of a crystalline form as claimed in claim 2 which comprises crystallising the meglu-

12

mine salt from a mixture of water and a water miscible organic solvent or from a mixture of suitable organic solvents.

4. A pharmaceutical composition comprising a compound as claimed in claim 1 in admixture with one or more physiologically acceptable carriers or excipients.

5. A method of treatment of a mammal for conditions where antagonising the effects of excitatory amino acids on the NMDA receptor complex is of therapeutic benefit, comprising administration of an effective amount of a compound as claimed in claim 1.

6. The method according to claim 5, wherein said mammal is man.

7. A method for selectively antagonising the strychnine insensitive glycine binding site associated with the NMDA receptor complex, said method comprising administration of a compound according to claim 1.

8. A method for the treatment or prophylaxis of neurotoxic damage or neurodegenerative diseases where antagonising the NMDA receptor complex is of therapeutic benefit, in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

9. The method according to claim 8, wherein said mammal is man.

10. A method for the treatment or prophylaxis of migraine in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

11. The method according to claim 10, wherein said mammal is man.

12. A method for the treatment or prophylaxis of withdrawal symptoms from nicotine in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

13. The method according to claim 12, wherein said mammal is man.

14. A method for the treatment or prophylaxis of withdrawal symptoms from alcohol in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

15. The method according to claim 14, wherein said mammal is man.

16. A method for the treatment or prophylaxis of pain in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

17. The method according to claim 16, wherein said mammal is man.

18. A method for the treatment or prophylaxis of inflammatory pain in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

19. The method according to claim 18, wherein said mammal is man.

20. A method for the treatment or prophylaxis of neuropathic pain in a mammal, said method comprising administration of an effective amount of a compound according to claim 1.

21. The method according to claim 20, wherein said mammal is man.

22. A crystalline form of a compound according to claim 1 having the X-ray powder diffraction pattern expressed in terms of angles 2θ and d spacings as follows:

13

Angle (°2θ)	d value (Å)
5.480	16.114
8.233	10.731
10.942	8.079
15.299	5.787
16.424	5.393
16.658	5.217
19.116	4.639
19.553	4.536
20.505	4.328
21.939	4.048
22.787	3.899
23.154	3.838
23.381	3.801

14

-continued

Angle (°2θ)	d value (Å)
24.194	3.676
25.225	3.528
25.802	3.450
26.484	3.363
27.524	3.238
27.865	3.199
28.547	3.124
28.345	2.346

• • • • •

~~222~~ 221

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda ratificar la negación del privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 – 6, folios 128 – 130.

Bogotá, D. C., Enero 21 de 2008

CONCEPTO TÉCNICO 179	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
----------------------------	---------------------------------------	---------------------------------