

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-093651- -00013-0000
Fec: 2008-12-04 16:34:12 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 10

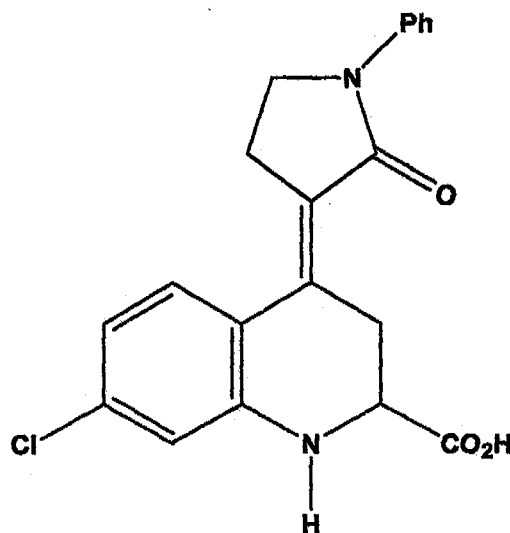
Re: P1.-GLAXO WELLCOME SpA.-Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS HETEROCICLICOS".-Clase A.61.-Expediente número
00-093.651.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho y notificado por fijación en lista de 27 de Julio de 2006 y a mi memorial de solicitud de plazo de 18 de Octubre del mismo año.
2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones hechas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número 1105, respecto a la falta de nivel inventivo, me permito señalar lo siguiente:

(a) ANTECEDENTES - ENFOQUE PROBLEMA-SOLUCIÓN:

El compuesto **ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico** de la fórmula (I) ha sido previamente descrito, entre muchos otros compuestos, en el documento de patente WO 99/64411, en el cual se hace referencia a las sales fisiológicamente aceptables del mismo y más particularmente describe un enantiómero del compuesto de la fórmula (I), denominado ahora como enantiómero A, y una sal de sodio del mismo.

Acido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico



(I)

165
164

Ahora bien, se ha reconocido que el enantiómero A de dicho compuesto es un antagonista particularmente potente del complejo del receptor de NMDA, pero que para que pueda ser aplicado en forma práctica y conveniente tanto para el formulador, como para los pacientes en medicina, aún existe la necesidad de que pueda ser preparado en una forma adecuada que facilite su aislamiento en una preparación a gran escala y que adicionalmente facilite su formulación dentro de un producto aceptable para administración a pacientes. En este sentido, **se ha reconocido también que estos requerimientos no se cumplen convenientemente ya sea por el enantiómero A o la sal de sodio del mismo.**

Por lo tanto, el problema a ser solucionado por la presente invención puede ser considerado como la necesidad de proporcionar una novedosa sal del enantiómero A de un derivado de tetrahydroquinolina de la fórmula (I), tal como se enseña en la descripción, la cual sea adecuada por su facilidad de aislamiento en un proceso de fabricación a gran escala, así como también por la facilidad para formularla dentro de un producto aceptable para administración a los pacientes.

Como una solución para el problema anteriormente planteado, en el último párrafo de la página 2 de la memoria descriptiva de la solicitud en estudio se manifiesta que: **"Se ha encontrado que la sal de meglumina del enantiómero A se puede aislar y preparar fácilmente adecuada en una forma pura mediante un proceso que es adecuado para el uso a gran escala, y la sal se puede obtener convenientemente con el alto grado de pureza requerido y buena estabilidad y de esta manera cumple con los criterios exactos requeridos en la preparación de las composiciones farmacéuticas para la administración a los pacientes".**

De conformidad con lo anterior, resulta de la mayor importancia resaltar que si bien antes de la aparición de la presente invención se contaba en el estado de la técnica con el derivado de tetrahydroquinolina de fórmula (I), preferiblemente como su sal de sodio, dicha sal no resultaba conveniente para su adecuada aplicación a nivel industrial, por lo que se necesitaba una solución conveniente para poder explotar de mejor manera las propiedades favorables de este compuesto.

Con el fin de encontrar una respuesta a esta inquietud técnica, la cual surgió **después de conocer la existencia del compuesto tal como había sido revelado en forma de base libre o su sal de sodio en el**

documento WO 9964411 (equivalente a la solicitud de patente colombiana 99035699), el solicitante se dio a la tarea de desarrollar un producto que permitiera superar las dificultades que se presentaban para las sales conocidas del compuesto de interés, y como resultado de dicha labor, logró determinar que el compuesto como la sal de meglumina corresponde a una forma pura la cual está libre de cualquier solvente orgánico residual y por lo tanto, no requiere de ninguna purificación posterior.

Adicionalmente, el compuesto como su sal de meglumina presenta una solubilidad mejorada en medios acuosos, incluyendo los fluidos intestinales, lo que puede afectar la biodisponibilidad del producto en el intestino y su absorción en el torrente sanguíneo y, también bajo la forma de **sal de meglumina, es una forma anhidra y absorbe menos del 1% de agua en condiciones de hasta un 90% de humedad relativa.** Como consecuencia, **su estabilidad también ha sido mejorada y puede mantenerse en cualquier condición de almacenamiento.**

De conformidad con lo anterior, es claro que la presente invención representa un aporte y un avance al estado de la técnica, toda vez que proporciona una solución altamente eficaz para solucionar los problemas asociados con la formulación del compuesto de fórmula (I) y sus sales convencionalmente conocidas, problema que debe reiterarse, solamente surgió después del advenimiento de dicho compuesto y por las complicaciones que surgieron para lograr una explotación efectiva de sus propiedades farmacéuticas.

(b) **NIVEL INVENTIVO:**

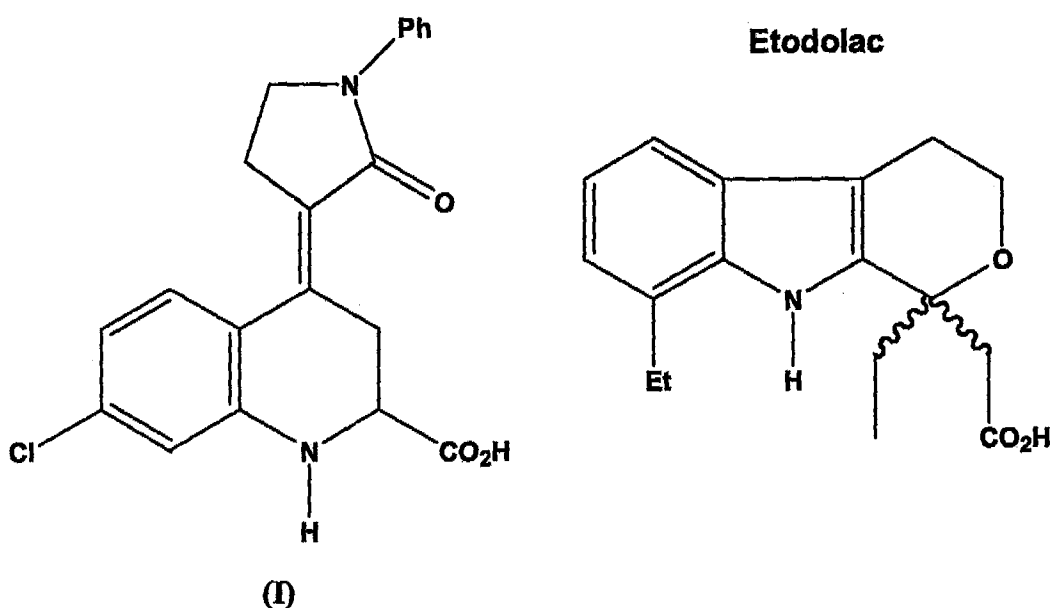
El señor Examinador ha citado en su Concepto Técnico número **1105** los documentos **WO 9527713 (D1)**, **WO 9807704 (D2)**, **US 5977136 (D3)** y la solicitud de patente colombiana No. **99-035.699 (D4)**, como referencias que considera capaces de desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud.

Con el fin de demostrar que el objeto de la invención bajo estudio **sí posee el nivel inventivo requerido y no podría ser derivada en forma evidente** a partir de las enseñanzas de las referencias anteriormente mencionadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, que dan respuesta a las afirmaciones que fueron consignadas en contra de la patentabilidad de la presente solicitud en el Concepto Técnico ya reseñado.

En primer lugar, me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que la referencia **D1** se encuentra dirigido a la obtención de la sal de meglumina del compuesto denominado **etodolac** y enseña un proceso de resolución de la mezcla racémica conocida de etodolac para la obtención de un único enantiómero de dicha sustancia, el cual es el responsable de su actividad farmacológica.

En este sentido, es completamente claro que el objeto del documento **D1** es **completamente diferente al de la presente solicitud**, considerando principalmente **la drástica diferencia estructural** existente entre el etodolac y el compuesto derivado de tetrahydroquinolina de la presente invención, por lo que el solicitante se permite llamar la atención del señor Examinador al hecho de que **el problema superado por la presente invención no resulta ni derivable ni de hecho reconocible a partir de D1**.

Presente invención



Ahora, si bien es cierto que este documento 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

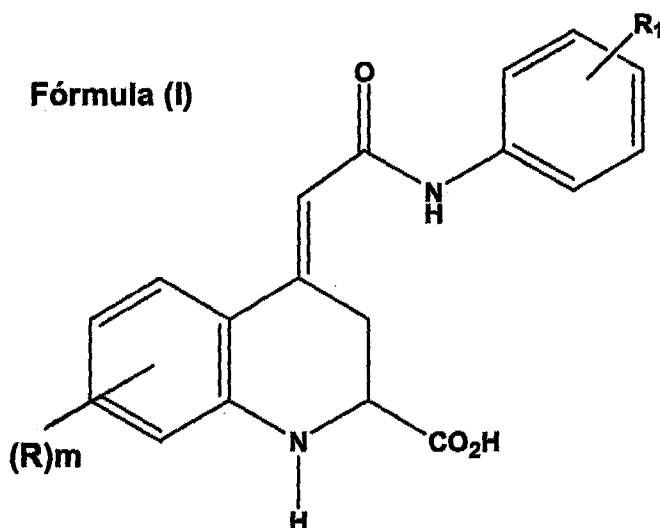
168
167

actividad como un neuroprotector antagonista particularmente potente del complejo del receptor de NMDA, simplemente porque ha resultado adecuada para un compuesto no esteroidal 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, nada podría garantizar que la sal meglumina que resulta eficaz para una sustancia no esteroidal 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 manifestar al señor Examinador que este documento **D1** no puede ser considerado como una referencia relevante, y mucho menos como el punto de partida, para la evaluación de los méritos inventivos de la presente solicitud, 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), **ya que se encuentra dirigida a resolver un problema técnico completamente diferente, relacionado con un compuesto químico con una estructura y una actividad biológica también completamente diferentes a las del compuesto de la presente solicitud.**

Por otra parte, el señor Examinador ha citado los documentos **D2** y **D3** porque revelan derivados de tetrahydroquinolina de fórmula (I) y sales de los mismos, correspondientes a compuestos, abarcados en la siguiente estructura general:

169
163

Y porque, según la interpretación que ha realizado el señor Examinador de sus enseñanzas, concluye que **también enseñan las sales meglumina de este tipo de derivados**, por lo que la ~~las~~ sal meglumina de la presente invención resulta evidente a partir de tales revelaciones.

En relación con estos documentos, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que los compuestos de fórmula general enseñados en tales documentos **también son estructuralmente diferentes al compuesto enseñado por la presente invención y tampoco se encuentran dirigidos a solucionar el problema enfrentado por la presente invención, toda vez que en estos documentos no se menciona la existencia del compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolincarboxílico**, y mucho menos los problemas que se presentan para su adecuada formulación. Más aún, resulta de la mayor importancia resaltar el hecho de que **la meglumina no está incluida ni se enseña o al menos sugiere** dentro de las bases orgánicas que son adecuadas para ser utilizadas para formar la sal correspondiente del compuesto de fórmula (I).

f 141
f 150

En este sentido, me permito dirigir inicialmente la atención del señor Examinador a las líneas 30 a 34 de la página 2 del documento **D2**, en donde se establece que "Las sales de adición de base adecuadas fisiológicamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) incluyen sales de metal alcalino o alcalinotérreo tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, y sales de amonio, formadas con aminoácidos (e.g. lisina y arginina) y bases orgánicas (e.g. procaína, fenilbencilamina, etanolamina dietanolamina y N-metil glucosamina)" (resaltado fuera de texto).

130
169

De la misma forma, en la columna 2, líneas 5 a 13 del documento **D3**, se enseña que "Las sales adecuadas fisiológicamente aceptables de compuestos de la invención" incluyen sales de adición de base y donde sea apropiado sales de adición de ácido. Las sales de adición de base adecuadas fisiológicamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) incluyen sales de álcali metal o metal alcalino tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, y sales de amonio, formadas con aminoácidos (e.g. lisina y arginina) y bases orgánicas (e.g. procaína, fenilbencilamina, etanolamina dietanolamina y N-metil glucosamina) (resaltado fuera de texto).

Ahora bien, tanto en el folio 141 como en el 150 de las copias adjuntadas al Concepto Técnico número **1105**, correspondientes a la página 2 del documento **D2** y a la página 1 del documento **D3**, respectivamente, se puede apreciar que el señor Examinador ha señalado los párrafos anteriormente transcritos y ha subrayado en las dos ocasiones la base orgánica **N-metil glucosamina**, como fundamento para afirmar que:

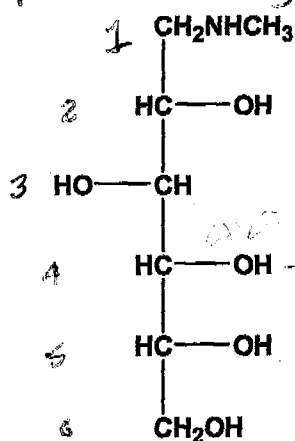
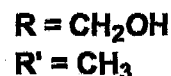
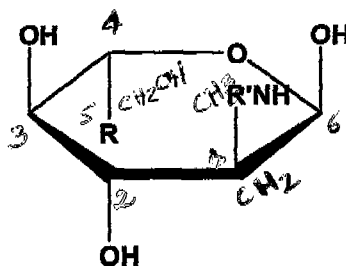
"**D2** enseña (ver folios 140-148) compuestos neuroprotectores que antagonizan los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA, entre estos compuestos se encuentra la sal de meglumina del enantiómero de ácidos 5,7-dicloro-4-(fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinilincarboxí-licos.

D3 enseña (ver folios 149-153) compuestos neuroprotectores que antagonizan los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA, entre estos compuestos se encuentra la sal de meglumina de enantiómeros de ácidos 5,7-dicloro-4-(fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinilincarboxí-licos" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a un hecho que resulta fundamental para comprender por qué los documentos **D2** y **D3** no podrían sugerir, y mucho menos conducir, a una persona versada en la materia en forma evidente al compuesto objeto de la presente solicitud, como lo es la **significativa diferencia química y estructural existente entre las bases orgánicas meglumina y N-metil glucosamina**, tal como me permito señalar a continuación:

127
170

W095 27713 pág 5

Meglumina*N-metil-D-glucosamina***N-Metil-glucosamina**

folio 181

-D-

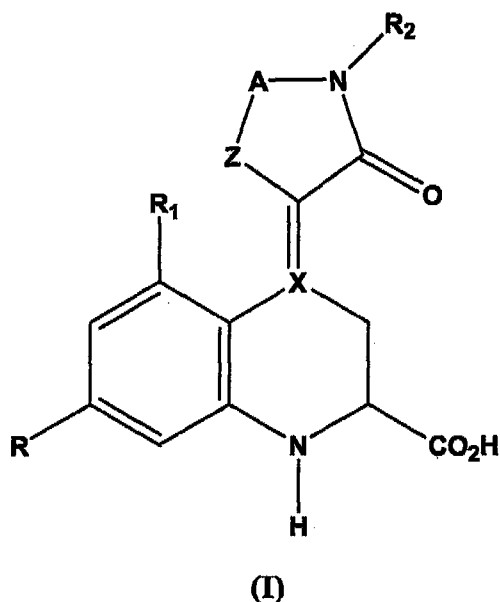
folio 182 -d-L-

Anexo, me permito adjuntar copia informal de las páginas 1084 y 1085 del libro "The Merck Index", en donde se han resaltado las fórmulas estructurales anteriormente señaladas, como soporte para la argumentación presentada en este sentido.

De conformidad con lo anterior, es completamente claro que ninguno de los documentos **D2** y **D3** enseña, señala, sugiere o al menos menciona la posibilidad de contar con la sal de meglumina para los compuestos allí descritos, contrario a lo que erróneamente ha manifestado el señor Examinador en su Concepto Técnico número **1105**, por lo que los argumentos que ha presentado tomando como referencia tal interpretación carecen por completo de todo fundamento y demuestran que, tal como se ha venido manifestando, ninguna de las referencias citadas puede ser considerada relevante para desvirtuar la altura inventiva de la presente solicitud.

Por lo tanto, se ha demostrado que los documentos **D2** y **D3** tampoco pueden conducir a una persona versada en la materia a la sal de meglumina del compuesto **ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quino-lincarboxílico**, ni al proceso de obtención de dicha sal de meglumina, toda vez que ni enseñan este derivado de tetrahydroquinolina específico, ni mencionan la necesidad o ventajas de obtener sales de meglumina de este tipo de compuestos, por lo que es claro que una persona versada en la materia que considerara sus enseñanzas, no encontraría motivación alguna para desarrollar el objeto de la presente solicitud tal como ha sido enseñado por el solicitante, y mucho menos, llegaría a este resultado en forma obvia o evidente, tal como lo exige el Artículo 18 de la Decisión 486 para poder hablar de una falta al requisito de nivel inventivo.

Finalmente, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el documento **D4** es un equivalente de la solicitud publicada bajo el número **WO 9964411**, la cual ha sido reconocida y mencionada en la descripción de la presente solicitud. Esta referencia enseña compuestos tetrahydroquinolina de fórmula general (I) y sales de los mismos:



Nuevamente, si bien esta referencia enseña el compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico (enantiómero A), y sus sales de sodio se encuentran dentro de los compuesto allí ejemplificados, nada en **D4** 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.

En efecto, una vez más me permito llamar la atención del señor Examinador al hecho de que esta referencia no puede guiar a una persona versada en la materia a solucionar el problema resuelto en la presente invención, **porque nada en este documento sugiere que éste compuesto específico tenga problemas para ser formulado adecuadamente a escala industrial y, mucho menos, que la respuesta a este inconveniente técnico se pueda proporcionar mediante la obtención de la sal de meglumina de esta sustancia.**

Más aún, ni en este documento ni en ninguna otra de las referencias citadas, existe una sugerencia específica para considerar la base orgánica de **meglumina como una posibilidad atractiva o recomendada para la obtención de sales de compuestos del tipo tetrahydroquinolina de fórmula (I), ni mucho menos para obtener la sal de meglumina del**

473
172

enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico

específicamente para solucionar el problema enfrentado por la presente solicitud, por lo que se reitera que **la presente invención sí posee el nivel inventivo requerido frente a las enseñanzas de todos estos documentos**, ya sea que se consideren solos o en su combinación.

Por lo tanto, a la luz de las enseñanzas expuestas en los documentos citados como estado de la técnica más cercano, me permito manifestar que el solicitante discrepa fuertemente de la opinión del señor Examinador, **toda vez que no existe ninguna motivación en estos documentos para buscar y encontrar una sal del compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico (enantiómero A), y mucho menos la sal de meglumina**, que sea adecuada para **solucionar los problemas de aislamiento a gran escala y facilidad de formulación** en un producto aceptable para administración presentados por éste compuesto.

(c) **LOS ARGUMENTOS DEL SEÑOR EXAMINADOR:**

Brevemente, me permito analizar los argumentos de carácter conclusivo expuestos por el señor Examinador como fundamento para las objeciones que ha presentado en relación con el nivel inventivo de la presente solicitud. Establece en el Concepto Técnico número **1105** lo siguiente:

"(i) Los elementos característicos del compuesto reivindicado... eran conocidos en las anterioridades; así, **D1** enseña la sal de meglumina de un principio activo heterocíclico, **D2 enseña la sal de meglumina del enantiómero de ácidos 5,7-dicloro-4-(fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílicos**, **D3 enseña la sal de meglumina del enantiómero de ácidos 5,7-dicloro-4-(fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílicos**, **D4** enseña el ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico y sus sales no tóxicas, lábiles metabólicamente; de manera que para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar 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 de manera similar, teniendo en cuenta estos elementos" (resaltado fuera de texto).

174
173

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el análisis por él realizado corresponde a una incorrecta apreciación de la forma de evaluar el requisito del nivel inventivo, toda vez que no sólo está considerando documentos que no serían tomados en cuenta por una persona versada en la materia, sino que además ha actuado como un "cazador" de características técnicas, extrayendo de estas cuatro referencias los elementos aislados que conforman al objeto de la presente invención para construir el resultado alcanzado por el solicitante, lo que a todas luces resulta erróneo.

Con el fin de soportar las anteriores afirmaciones, me permito dirigir la atención del señor Examinador 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.

La invención reivindicada tiene que considerarse en su conjunto. Si consiste en una combinación de elementos **no es válido argumentar que cada uno por separado es obvio**, pues la invención puede estar en la relación (carácter técnico) entre ellos¹" (resaltado fuera de texto).

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 78.

178
174

De lo anterior, es completamente claro que el análisis realizado por el señor Examinador **no se ajusta al sentir de la misma Secretaría General de la Comunidad Andina**, toda vez que tal como se ha demostrado, ha considerado documentos que (i) se desarrollan en campos técnicos completamente diferentes **que no serían considerados por una persona versada en la materia (D1)**, (ii) **que no revelan la situación que ha tenido que afrontar el solicitante (D2, D3 y D4)**, y (iii) ha argumentado que la existencia previa de elementos como "sal de meglumina", "principio activo heterocíclico", "enantiómeros de ácidos 5,7-dicloro-4-(fenilcarbamoil)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílicos", "ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico y sus sales no tóxicas" es suficiente para hacer del objeto de la presente invención algo obvio, sin considerar que no se ha revelado o al menos sugerido relación técnica alguna entre estas características dentro del estado de la técnica citado.

Ahora bien, con respecto a la combinación de documentos realizada por el señor Examinador, y específicamente, con respecto a la cantidad de documentos a los que tuvo que recurrir para argumentar una supuesta falta de nivel inventivo, me permito dirigir su atención nuevamente a lo establecido por el manual Andino de Patentes en el numeral 10.6 titulado "Combinación de Documentos", en donde se manifiesta que: "En principio, se considera que la combinación de **más de dos documentos** (o la combinación de diferentes ejemplos de realización en un segundo documento diferente al que constituye nuestro estado de la técnica más próximo) **no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, a menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible**"² (resaltado fuera de texto).

De lo anterior se desprenden dos hechos claros; el primero de ellos, que para cualquier persona versada en la materia la invención descrita por el solicitante **no puede resultar obvia** si para llegar a ella debe combinar las enseñanzas de **cuatro** documentos, y segundo, que la combinación a la que recurre el Examinador de ninguna forma podría haber sido **definida en el estado de la técnica**, toda vez que tal como se ha explicado ampliamente, las ventajas y aportes del compuesto revelado radican en el hecho de que el solicitante logró determinar experimentalmente que la sal de

² Ibid, página 80.

176
175

meglumina de un compuesto como el de la fórmula (I) como el enseñado conduce a un compuesto **que se puede aislar y preparar fácilmente en una forma pura mediante un proceso que es adecuado para el uso a gran escala y que se puede obtener convenientemente con el alto grado de pureza requerido y buena estabilidad, cumpliendo así con los criterios exactos requeridos en la preparación de las composiciones farmacéuticas para la administración a los pacientes.**

Por lo tanto, es claro que el hecho de sea necesaria la combinación de **cuatro (4)** documentos para **tratar** de llegar a la presente invención es, en sí mismo, un indicio claro de que al objeto de la solicitud no se puede llegar en forma obvia, como en forma errónea se establece en el Concepto Técnico número **1105**.

Adicionalmente el señor Examinador plantea que:

- "(ii) las reivindicaciones de esta solicitud **no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial** a los compuestos ni a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte al estado de la técnica, así que son obvias para una persona versada en la materia" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito manifestar que las reivindicaciones por sí mismas representan características técnicas especiales, dado que el compuesto, el proceso y la composición reveladas **no pueden ser obvias para una persona versada en la materia**, tal como se ha demostrado.

Ahora, por otra parte el solicitante no ha incluido en las reivindicaciones características que **son aportes al estado de la técnica** tales como el mejoramiento en la facilidad de preparación y aislamiento a gran escala, el grado de pureza y la buena estabilidad para la inclusión del compuesto descrito en formulaciones farmacéuticas, porque este tipo de características son consideradas por esa Oficina como "resultados" alcanzados y por lo tanto, de acuerdo con sus políticas, no pueden ser incluidos dentro de una reivindicación de producto como parte caracterizante del mismo.

Posteriormente, manifiesta el señor Examinador que:

177
126

- "(iii) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de un compuesto neuroprotector que antagonice los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA se resuelve proporcionando 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, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades" (resaltado fuera de texto).

En relación con la anterior afirmación, me permito llamar una vez más la atención del señor Examinador al hecho de que, a partir de la lectura del capítulo descriptivo de la solicitud en estudio, el problema planteado en la presente invención no es proporcionar un compuesto neuroprotector tal como lo ha establecido, sino que se enfoca en la necesidad de lograr que el compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico pueda ser preparado en una forma adecuada que facilite su aislamiento en una preparación a gran escala y que adicionalmente facilite su formulación dentro de un producto aceptable para administración a pacientes, y que dicha necesidad ha sido resuelta gracias a la sal de meglumina del enantiómero A de éste compuesto.

Por lo tanto, esta afirmación también corresponde a una interpretación errónea del problema y la solución propuestos en la invención, lo que permite demostrar que el análisis realizado se ha centrado en una concepción equivocada del objeto de la misma.

Por otra parte, bajo los literales (d) y (e), el señor Examinador afirma que "el resultado obtenido no es inesperado" y que "no parece haberse superado un prejuicio técnico anterior con la sal propuesta", lo que tal como se ha demostrado no es correcto, dado que el resultado proporcionado por la presente solicitud **sí resulta sorprendente e inesperado** para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de los documentos citados como estado de la técnica más cercano y **sí se ha superado un prejuicio técnico anterior**, como lo es el hecho de hacer que el compuesto ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico pueda ser preparado y formulado en forma mejorada, a pesar de que se había reconocido la dificultad para ello.

- (iv) Finalmente, el señor Examinador establece bajo el numeral (f) que "la anterioridad **D4** ya había protegido todas las **sales no tóxicas**,

178
177

que son **metabolizables**, del **ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico**, de manera que **la sal meglumina reivindicada, que es una sal metabolizable y no tóxica, ya estaba sugerida en este documento**, de manera que las reivindicaciones no tienen nivel inventivo" (resaltado fuera de texto).

Frente a esta afirmación, me permito manifestar al señor Examinador que la misma **constituye una suposición sin fundamento**, toda vez que tal como se ha demostrado este documento, el cual ha sido inclusive reseñado en la memoria descriptiva, enseña en forma directa la **sal de sodio** de este compuesto como sal preferida, por lo que asegurar que la sal meglumina ya había sido sugerida no solo es falso, sino que corresponde a una interpretación errónea de las enseñanzas de dicha referencia.

Ahora bien, en relación con los argumentos presentados en contra del procedimiento revelado y protegido en las reivindicaciones 4 y 5 de la presente solicitud, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que éste procedimiento no podría resultar obvio o evidente para una persona versada en la materia, toda vez que tal como se ha demostrado, no existe en el estado de la técnica ninguna referencia que enseñe o al menos sugiera las sales de meglumina de compuestos derivados de tetrahydroquinolina de la fórmula (I), y mucho menos, que la sal específica del enantiómero A del **ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico** pueda ser preparado y cómo pueda serlo.

Adicionalmente, las afirmaciones del señor Examinador en relación con las reivindicaciones 2 y 3, según las cuales "una persona de habilidades ordinarias en el arte, adaptando fácilmente el proceso descrito en **D1, lograría la forma cristalina reivindicada aquí**" demuestran que desconoce algunos aspectos fundamentales del campo de la cristalografía, como por ejemplo, que no es posible predecir si un compuesto químico va a cristalizar, y si lo hace, de qué manera y bajo qué condiciones lo hará. Más aún, la referencia **D1 no enseña una forma cristalina de la sal meglumina del etodolac, sino que por el contrario, enseña procedimientos para la cristalización de mezclas racémicas de dicho compuesto para su posterior resolución**, por lo que la obtención

de la sal meglumina objeto de la presente invención no puede resultar obvia o evidente para una persona versada en la materia.

Finalmente, el señor Examinador establece que la composición farmacéutica de la reivindicación 6 "no tiene nivel inventivo porque el compuesto que la caracteriza no lo tiene". Sobre este particular, me permito resaltar que el compuesto reivindicado, esto es, la sal meglumina del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolincarboxílico, sí posee el nivel inventivo requerido frente a los documentos citados, por lo que claramente la composición farmacéutica que lo contiene también cumple con dicho requisito.

3. Teniendo en cuenta todo lo anterior, es claro que la presente solicitud sí cumple con el requisito de **nivel inventivo**, y por lo tanto debe concedérsele el privilegio de patente solicitado.

4. Anexo me permito presentar copia informal de la carátula y de las páginas 1084 y 1085 del libro "*The Merck Index*", en las cuales se resaltan las estructuras químicas de los compuestos meglumina y N-metilglucosamina, tal como se indicó en los argumentos presentados al respecto dentro del presente escrito.

5. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

180 179

THE MERCK INDEX

AN ENCYCLOPEDIA OF
CHEMICALS, DRUGS, AND BIOLOGICALS

THIRTEENTH EDITION

Editorial Staff

Maryadele J. O'Neil, *Senior Editor*
Ann Smith, *Senior Associate Editor*
Patricia E. Heckelman, *Associate Editor*
John R. Obenchain Jr., *Editorial Assistant*
Jo Ann R. Gallipeau, *Technical Assistant*
Mary Ann D'Arecca, *Administrative Associate*

Published by
Merck Research Laboratories
Division of

MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ

Shiny crystals from benzene, mp 172° (some decompn). $[\alpha]_D^{20} -45^\circ$ (c = 0.4 in pyridine). Sparingly sol in water. Freely sol in alcohol, acetone.

Maleate. [57432-61-8] Basofortina; Methergin; Methergine; Metenarin; Methylergobrevin; Rycgonovin; Spametrim-M. $C_{20}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$; mol wt 455.50. White to pinkish-tan microcryst powder; odorless; bitter taste. Slightly sol in water, alcohol; very slightly sol in chloroform, ether.

Therap Cat: Oxytocic.

6096. Methyl Ether. [115-10-6] Oxybismethane; dimethyl ether. C_2H_6O ; mol wt 46.07. C 52.14%, H 13.13%, O 34.73%. CH_3OCH_3 . Prepn: J. Dumas, E. Peligot, *Ann.* 15, 1 (1835); and thermal properties: R. M. Kennedy *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 2267 (1941). Atmospheric chemistry: S. M. Japar *et al.*, *Int. J. Chem. Kinet.* 22, 1257 (1990). Review: H. Höver in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* vol. A8 (VCH, Weinheim, 1987) pp 541-544; of use in diesel engines: A. M. Rouhi, *Chem. Eng. News* 73, 37-39 (May 29, 1995).

Colorless, flammable gas with a slight ethereal odor. mp -141.50° . bp -24.82° . d_4^{25} (1 atm) 1.91855 g/l. Heat capacity at 210.51°K: 23.88 cal/deg/mole. Heat of vaporization at bp: 5141.0 cal/mole. Heat of fusion: 1179.8 cal/mole. Flash pt -41° C. One vol water takes up 37 vols gas.

USE: Aerosol propellant; alternative diesel fuel; chemical intermediate.

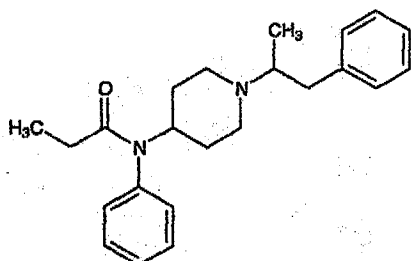
6097. Methyl Ethyl Ketone. [78-93-3] 2-Butanone; ethyl methyl ketone; MEK; 2-oxobutane. C_4H_8O ; mol wt 72.11. C 66.62%, H 11.18%, O 22.19%. $CH_3COCH_2CH_3$. Prepn from ethyl 2-methylacetoacetate: J. Schramm, *Ann.* 398, 242 (1913). Manuf by dehydration of 2-butanol and by catalytic oxidation of *n*-butenes: A. J. Papa, P. D. Sherman, Jr. in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* vol. 13 (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1981) pp 903-907. Toxicity: H. F. Smyth *et al.*, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 23, 95 (1962).

Flammable liquid; acetone-like odor. d_4^{20} 0.805. mp -86° . bp 79.6° . Flash pt, closed cup: 21° F (-6° C). n_D^{15} 1.3814. Sol in ~4 parts water (27.5%); less sol at higher temp; miscible with alcohol, ether, benzene. Constant boiling mixture with water, bp 73.4° , contains 88.7% methyl ethyl ketone. Sol of water in methyl ethyl ketone: 12.5% at 25° . LD₅₀ orally in rats: 6.86 ml/kg (Smyth).

Caution: Potential symptoms of overexposure are irritation of skin, eyes and nose; dermatitis; headache; dizziness; vomiting. See NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (DHHS/NIOSH 97-140, 1997) p 36.

USE: As solvent; in the surface coating industry; manuf smokeless powder; colorless synthetic resins.

6098. α -Methylfentanyl. [79704-88-4] *N*-[1-(1-Methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-*N*-phenylpropanamide; *N*-[1-(α -methylphenethyl)-4-piperidinyl]propionanilide; 1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-(*N*-propanilido)piperidine. $C_{23}H_{30}N_2O$; mol wt 350.50. C 78.81%, H 8.63%, N 7.99%, O 4.56%. Potent derivative of fentanyl, *q.v.* Prepn: P. A. J. Janssen, FR M2430; *idem*, US 3164600 (1964, 1965 both to Janssen). This substance has erroneously been referred to as "China White", the street term for very pure Southeast Asian heroin. Initial identification of "China White" as α -methylfentanyl: T. C. Kram *et al.*, *Anal. Chem.* 53, 1379 A (1981). Molecular structure determ using tandem mass spectrometry: M. T. Cheng *et al.*, *ibid.* 54, 2204 (1982). Identification and quantification in tissue: T. J. Gilles-



pie *et al.*, *J. Anal. Toxicol.* 6, 139 (1982). Confirmation of identity of "China White": S. Suzuki *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 34, 1340 (1986). Immunoassay for detection of use in racehorses: J. McDonald *et al.*, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 57, 389 (1987).

Hydrochloride. [1443-44-3] $C_{23}H_{30}N_2O \cdot HCl$. Crystals from isopropanol, mp $272.8-273.6^\circ$.

Note: This is a controlled substance (opiate): 21 CFR, 1308.11.

6099. Methyl Fluorosulfonate. [421-20-5] Fluorosulfuric acid methyl ester; methyl fluorosulfate; methyl fluosulfonate; Magic Methyl. CH_3FO_3S ; mol wt 114.10. C 10.53%, H 2.65%, F 16.65%, O 42.07%, S 28.10%. CH_3OSO_2F . Prepn from dimethyl ether and fluosulfonic acid: J. Meyer, G. Schramm, *Z. Anorg. Allgem. Chem.* 206, 24 (1932); from dimethyl sulfate and fluosulfonic acid: R. W. Alder, *Chem. & Ind. (London)* 1973, 983. Electrochemical prepn: J. P. Coleman, D. Pletcher, *Tetrahedron Letters* 1974, 147. Powerful methylating agent: M. G. Ahmed *et al.*, *Chem. Commun.* 1968, 1533. Human toxicity: D. M. W. vanden Ham, D. van der Meer, *Chem. & Eng. News* 54, 5 (Aug. 30, 1976); *idem*, *Chem. & Ind. (London)* 1976, 782. Toxicity study: M. Hite *et al.*, *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40, 600 (1979).

Volatile liq, bp $92-94^\circ$, mp -95° . Severe Poison! d 1.412. n_D^{20} 1.3326. Good solvent for most organic compounds. Proton NMR absorption at tau 5.88. LD₅₀ orally in mice: <112 mg/kg; LC₅₀ 1 hr for rats: 5-6 ppm (Hite).

Caution: Extremely toxic to humans. (vanden Ham, van der Meer). Exposure can cause fatal pulmonary edema.

USE: In organic synthesis as methylating agent.

6100. *N*-Methylformamide. [123-39-7] *N*-Monomethylformamide; NMF; MMF; NSC-3051. C_2H_5NO ; mol wt 59.07. C 40.67%, H 8.53%, N 23.71%, O 27.09%. $HCONHCH_3$. Prepn: A. Gautier, *Ann.* 151, 239 (1869); G. F. D'Alelio, E. E. Reid, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 109 (1937); J. A. Marsella, G. P. Pez, *J. Mol. Catal.* 35, 65 (1986); J. J. Cappon *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 113, 318 (1994). Dielectric spectrum: J. Barthel *et al.*, *Chem. Phys. Letters* 167, 62 (1990). Toxicology: S. P. Langdon *et al.*, *Toxicology* 34, 173 (1985). Review of metabolism, toxicity, and pharmacology: G. L. Kennedy, Jr., *Crit. Rev. Toxicol.* 17, 129-182 (1986). Review of antitumor activity and clinical evaluation: K. Clagett-Carr *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 6, 906-918 (1988).

mp -5.4° . bp $180-185^\circ$. bp₉₀ 131° . d_4^{25} 0.9961. Sol in acetone, alcohol, water. LD₅₀ in mice (mg/kg): 2300 i.p.; 2600 orally; 1580 i.v.; 2700 i.m. (Langdon).

USE: Solvent.

6101. Methyl Formate. [107-31-3] Formic acid methyl ester. $C_2H_4O_2$; mol wt 60.05. C 40.00%, H 6.71%, O 53.29%. $HCOOCH_3$.

Colorless flammable liquid, agreeable odor. d_4^{15} 0.987. bp 31.5° . n_D^{20} 1.3440. Flash pt, closed cup: -2° F (-19° C). mp -100° . Sol in about 3.3 parts water; miscible with alcohol.

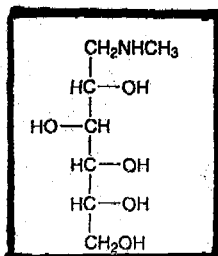
Caution: Potential symptoms of overexposure are eye and nose irritation; chest tightness, dyspnea; visual disturbance; CNS depression. See NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (DHHS/NIOSH 97-140, 1997) p 210; *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology* vol. 2A, G. D. Clayton, F. E. Clayton, Eds. (Wiley-Interscience, New York, 3rd ed., 1981) p 2263.

USE: Fumigant and larvicide for tobacco and food crops. Fire hazard is avoided by use with CO_2 .

6102. *N*-Methylglucamine. [6284-40-81] 1-Deoxy-1-(methylamino)-D-glucitol; *N*-methyl-D-glucamine; meglumine. $C_7H_{17}NO_5$; mol wt 195.21. C 43.07%, H 8.78%, N 7.18%, O 40.98%. Prepd from D-glucose and methylamine: Karrer, Herkenrath, *Helv. Chim. Acta* 20, 83 (1937). Efficacy and toxicity in treatment of leishmaniasis: R. G. Muller *et al.*, *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 52, 155 (1982); P. Bouree *et al.*, *Pathol. Biol.* 33, 607 (1985). Antileishmanial activity in dogs: W. L. Chapman *et al.*, *Am. J. Vet. Res.* 45, 1028 (1984).

Crystals from methanol, mp $128-129^\circ$. Does not polymerize or dehydrate unless heated above 150° for prolonged periods. $[\alpha]_D^{18} -18.5^\circ$ (Karrer); $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (Rhône-Poulenc data sheet).

Soly (g/100 ml): water at 25°: ~100; alcohol at 25°: 1.2; alcohol at 70°: 21. pH of 1% aq soln: 10.5. Forms salts with acids and complexes with metals. Salts with alkyl aryl sulfonic acids act as detergents.

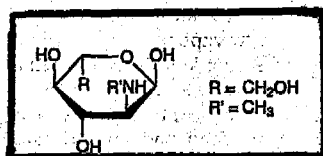


Antimonate. [133-51-7] RP-2168; Glucantim; Glucantime; Protosib. $C_7H_{15}NO_5 \cdot 11.5H_2O$; mol wt 365.98. Powder. Soly in water about 35% ww. Practically insol in alcohol, ether, chloroform. pH of aq solns 6-7.

USE: In the synthesis of surface active agents, pharmaceuticals, dyes.

THERAP CAT: Antimonate as antiprotozoal (Leishmania).

6103. N-Methyl- α -L-glucosamine. [42852-95-9] 2-(Methylamino)-2-deoxy- α -L-glucopyranose. $C_7H_{15}NO_5$; mol wt 193.20. C 43.52%, H 7.83%, N 7.25%, O 41.41%. Together with streptose forms the streptobiosamine moiety of streptomycin: Kuehl *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 69, 3032 (1947). Prep from D-glucose by *Streptomyces griseus*: Silverman, Rieder, *J. Biol. Chem.* 235, 1251 (1960); from the antibiotic, bluensomycin: Bannister, Argoudelis, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 34 (1963). Review: Lemieux, Wolfrom, *Advan. Carbohydr. Chem.* 3, 337 (1948).



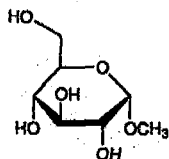
Glass. $[\alpha]_D^{25} -62^\circ$ ($c = 1$ in methanol).

Hydrochloride. $C_7H_{15}NO_5 \cdot HCl$. Needles from ethanol, mp 160-163°. Freely sol in water. Shows mutarotation. $[\alpha]_D^{25} -103^\circ$ ($c = 0.6$).

N-Acetyl deriv. mp 165-166°. $[\alpha]_D^{25} -51^\circ$ ($c = 0.4$).

Pentaacetyl deriv. $C_{17}H_{25}NO_{10}$. mp 160.5-161.5°. $[\alpha]_D^{25} -100^\circ$ ($c = 0.7$ in chloroform).

6104. α -Methylglucoside. [97-30-3] Methyl- α -D-glucopyranoside. $C_7H_{14}O_6$; mol wt 194.18. C 43.30%, H 7.27%, O 49.44%. Prep'd by refluxing finely powdered glucose with methanol-HCl: Fischer, *Ber.* 26, 2405; 27, 2987; 28, 1151 (1895); Helferich, Schäfer, *Org. Syn. coll. vol. I*, (2nd ed., 1941) 364. Enzymatic synthesis by means of α -glucosidase from yeast: Bourquelot *et al.*, *Compt. Rend.* 156, 491 (1913). Prep'd industrially by reacting glucose with methanol in the presence of a cation exchange material: *Chem. Eng. News* 33, 4592 (1955). Monograph: G. N. Bollenback, *Methyl Glucoside, Preparation, Physical Constants, Derivatives* (Academic Press, New York, 1958).



Orthorhombic bisphenoidal crystals, $d_4^{30} 1.46$. mp 168°. $bp_{0.2} 200^\circ$. $[\alpha]_D^{20} +158.9^\circ$ ($p = 10$). pK_a (25°): 13.71. Soly at 17° in water 63% (w/w); in 80% alcohol 7.3%; in 90% alcohol 1.6%. Practically insol in ether. Soly also reported at 20° as 108 g/100 g H_2O and as 5.2 g/100 g methanol.

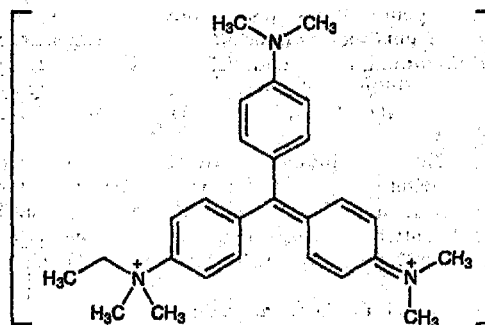
USE: Manuf reconstituted and upgraded drying oils; tall oil esters and varnishes; fatty acid esters; plasticizers; nonionic surface active agents; fast and hard drying alkyd resins, and so-called plasticizing alkyds. In making glucoside hydroxypropyl ethers for polyurethan foam production.

6105. Methylglyoxal. [78-98-8] 2-Oxopropanal; pyruvaldehyde; 2-ketopropionaldehyde; acetylformaldehyde. $C_3H_4O_2$; mol wt 72.06. C 50.00%, H 5.59%, O 44.41%. CH_3COCHO . Physiological metabolite formed by the fragmentation of triosephosphates and by the metabolism of acetone; synthesized by microorganisms. Also occurs in a variety of foods and beverages such as coffee. Reacts with nucleic acids and proteins under physiological conditions serving as a signal for their degradation. Prep'n: H. v. Pechmann, *Ber.* 20, 3213 (1887); H. O. L. Fischer, C. Taube, *ibid.* 57, 1502 (1924); *eidem. ibid.* 59, 857 (1926); M. W. Kellum *et al.*, *Anal. Biochem.* 85, 586 (1978). GC determin in food and biological samples: S. Ohmori *et al.*, *J. Chromatog.* 415, 221 (1987). Review of natural occurrence and metabolism in microorganisms: Y. Inoue, A. Kimura, *Adv. Microb. Physiol.* 37, 177-227 (1995). Review of physiological significance and role in pathogenesis: P. J. Thornalley, *Gen. Pharmacol.* 27, 565-573 (1996).

Clear, yellow liquid, pungent odor. $bp_{760} 72^\circ$. $d_4^{25} 1.0455$. $n_D^{25} 1.4002$. Hygroscopic. Polymerizes very readily, forming a brittle, resinous mass. Sol in water and alcohol, giving colorless solns.

Oxime, see Isonitrosoacetone

6106. Methyl Green. [14855-76-6] 4-[[4-(Dimethylamino)phenyl][4-(dimethylimino)-2,5-cyclohexadien-1-ylidene]methyl]-N-ethyl-N,N-dimethylbenzenaminium bromide chloride; C.I. 42590; ethyl green. $C_{27}H_{35}BrClN_3$; mol wt 516.96. C 62.73%, H 6.82%, Br 15.46%, Cl 6.86%, N 8.13%. Usually sold as the double salt with $ZnCl_2$. Prep'n: *Colour Index vol. 4* (3rd ed., 1971) p 4394.

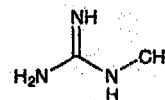


Green powder. Sol in water. Yellow soln in conc H_2SO_4 , turning green on dilution.

Note: The term methyl green also applies to the trimethyl analog.

USE: Dyeing and printing textiles; as biological stain.

6107. Methylguanidine. [471-29-4] $C_2H_7N_3$; mol wt 73.10. C 32.86%, H 9.65%, N 57.48%. Isoln by Brieger in 1888 from decomposing horseman; described as a product of putrefaction: I. Greenwald, *J. Am. Chem. Soc.* 41, 1109 (1919). Prep'n: E. Erlenmeyer, *Ber.* 3, 896 (1870); E. A. Werner, J. Bell, *J. Chem. Soc.* 121, 1790 (1922); R. Phillips, H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* 45, 1755 (1923); E. Philippi, K. Morsch, *Ber.* 60, 2120 (1927); T. L. Davis, E. N. Rosenquist, *J. Am. Chem. Soc.* 59, 2112 (1937). Toxicity data: Alles, *J. Pharm. Exp. Ther.* 28, 251 (1926); Fühner, *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 166, 437 (1932).



Colorless, deliquescent, strongly alkaline mass. Very sol in water; sol in alcohol. Reduces permanganate. MLD in rats

coatings such as sugar-based materials, or films such as hydroxymethyl cellulose; flavours and/or sweeteners such as phenylalanine and saccharin; and colourings such as titanium dioxide or iron oxides. Such excipients are typically used in their standard amounts.

(S)-etodolac or a salt thereof, can be the sole pharmaceutically-active agent in a drug formulation. Alternatively, it can be combined with other pharmaceutically-active agents, such as a gastroprotectant eg misoprostol or cyclodextrins; analgesics, e.g. opiates or paracetamol; other NSAIDs; adjuvants, e.g. caffeine; or cough-cold remedies, e.g. anti-histamines or sedatives.

It is envisaged that in addition to being useful in rapid onset analgesia and in managing chronic pain, (S)-etodolac, or a salt thereof, may have a number of other medical indications, for instance in inhibiting joint alkylosis; in inhibiting bone resorption; and in treating gout.

The novel enantiomeric salts of the invention can be prepared by resolving etodolac as outlined in Scheme 1 below where the resolving agent is, for example, meglumine (N-methyl-(D)-glucamine). In principle either the (S) or (R) enantiomer of etodolac in the salt form can be obtained depending upon the conditions used, and the free acid isolated if so desired.

The procedure is especially expedient since:

(i) racemic etodolac is readily available through methods established on an industrial scale; and

(ii) unlike cinchonine, (-)-meglumine is a pharmaceutically-acceptable counterion for a drug salt-form, so that cleavage of the salt after resolution is not obligatory, thereby potentially reducing the number of process steps to a suitable drug formulation.

Suitable solvents for the resolution include any available ethers, esters, ketones, amides, alcohols, nitriles, water and mixtures thereof. It is necessary that the starting material dissolves in the solvent at ambient

183
~~184~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Expediente 00 093 651

Título de la solicitud: "Derivados heterocíclicos".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

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 de la solicitud en estudio.

Objeto de la Invención

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

La reivindicación 1 se refiere a 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.

La reivindicaciones 2 y 3 se refieren a una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1.

La reivindicación 4 se refiere al 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.

La reivindicación 5 se refiere al 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.

La reivindicación 6 se refiere a una 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.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/47; C 07 D 401/04; C07D401/00.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Gran Bretaña GB 9929037.1 de diciembre 8 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es diciembre 8 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 95 27713	Proceso para la Resolución de Etodolac usando derivados de glucamina	Oct 19 de 1995

Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

La reivindicación 1 se refiere a 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.**

La reivindicaciones 2 y 3 se refieren a una **forma cristalina** del compuesto de la reivindicación 1.

La reivindicación 4 se refiere al **procedimiento** para preparar el compuesto de

186
195

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-tetrahydro-2-quinolincarboxílico con meglumina en un solvente adecuado.

La reivindicación 5 se refiere al **procedimiento** para preparar una forma cristalina de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende **crystalizar** la sal de meglumina de una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible, ó una mezcla de solventes.

La reivindicación 6 se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 - 3.

D1 enseña (ver folios 134 - 139) la **sal de meglumina** de un principio activo heterocíclico. Enseña que esta sal se prepara resolviendo la mezcla racémica, disolviendo el **principio activo** y la **meglumina** en un **solvente adecuado**, desde el cual **crystaliza** la sal de meglumina. Y agrega que es un counterion que reduce el número de pasos para lograr una formulación adecuada de la droga.

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña la **sal de meglumina** del principio activo heterocíclico. La única diferencia de esta solicitud con D1 es que menciona expresamente la **sal de meglumina** del ácido **7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolincarboxílico**. Esta diferencia, no proporciona un efecto técnico inesperado al compuesto. Compuesto que era conocido como neuroprotector antagonista de los efectos de los aminoácidos excitadores en el complejo del receptor de NMDA (ver CO 99 035 699, "Derivados Heterocíclicos", Junio 8 de 1999, folios 154 - 156).

El Problema Técnico planteado en esta solicitud, que era la necesidad de una sal del enantiómero A del ácido 7-cloro-4-(2-oxo-1-fenil-3-pirrolidiniliden)-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinolincarboxílico para superar las dificultades de la sal sódica y que sea adecuada para **aislar y formular**, se resuelve proporcionando la sal de meglumina del compuesto.

Ahora bien, 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; una persona conocedora de la materia motivada por tal sugerencia, lograría la **sal de meglumina** reivindicada, que es una sal adecuada para aislar y formular a gran escala. Por lo cual no hay nivel inventivo.

La sal reivindicada es tan solo una de las sales del compuesto **no tóxicas y susceptibles de ser metabolizadas**, que necesariamente se preparan y evalúan después del proceso de síntesis, con el fin de elegir las que sean más convenientes para formular. Y dentro de la descripción no se presentan datos que confirmen la superioridad de esta con respecto a las demás, por lo cual no hay nivel inventivo.

Con respecto a las reivindicaciones 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-tetrahydro-2-quinolincarboxílico con meglumina en un solvente adecuado) y 5 (**procedimiento** para preparar una forma cristalina de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque comprende **crystalizar** la sal

187
186

de meglumina de una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible, ó una mezcla de solventes); se observa que una persona de habilidades ordinarias en el arte adaptaría fácilmente el proceso descrito en D1, es decir la **preparación de la sal de meglumina** de un principio activo heterocíclico por resolución de la mezcla racémica, usando **meglumina** (N-metil-(D)-glucamina) como agente de resolución, esto es, disolviendo el **principio activo** y la **meglumina** en un **solvente adecuado**, desde el cual **crystaliza** la sal de meglumina, a la **preparación de 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**. Así que los procedimientos reivindicados **no tienen nivel inventivo**

Con respecto a las reivindicaciones 2 y 3 (una forma cristalina del compuesto de la reivindicación 1), se observa que, una persona de habilidades ordinarias en el arte, adaptando fácilmente el proceso descrito en D1, lograría la forma cristalina reivindicada aquí. Así que estas reivindicaciones no tienen nivel inventivo.

Con respecto a la reivindicación 6 que se refiere a una composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de las reivindicaciones 1 - 3, se observa que no tiene nivel inventivo porque el compuesto que las caracteriza no lo tiene.

Respuesta a los argumentos del solicitante

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

1. Dice el solicitante que la combinación de dos documentos es obvia tan solo si ha "sido definida en alguna parte como posible"

Se aclara que si la sal reivindicada hubiera "sido definida en alguna parte", entonces simplemente no sería nueva. Pero, como se explicó, D1 sugiere su preparación.

2. Dice el solicitante que la combinación no podría haber sido definida en el estado de la técnica, dado que el solicitante experimentalmente preparó la sal. Y esta a gran escala se puede aislar, obtener en forma pura y es estable.

Se aclara al solicitante que la preparación experimental de la sal no la hace inventiva. Porque, como se explicó, una persona versada en el arte estaría motivada a prepararla por las enseñanzas de D1.

3. Reitera el solicitante que comparada con la anterioridad la sal de este compuesto tiene la ventaja (aporte al estado de la técnica) de que se puede aislar, obtener en forma pura y es estable.

Se reitera al solicitante que 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.

4. Dice el solicitante que el problema planteado en esta solicitud no era proveer un compuesto neuroprotector, sino lograr que el compuesto (conocido) se pueda aislar, obtener en forma pura y sea estable.

Se aclara al solicitante que realizada otra vez la evaluación se observó que el

128 187

problema planteado en esta solicitud era lograr que el compuesto (conocido) se pueda aislar, obtener en forma pura y sea estable. Pero no es patentable porque lo que considera una ventaja: que se pueda aislar, obtener en forma pura y sea estable es un resultado esperado y buscado después de la síntesis, cuando se sigue un diagrama de flujo preestablecido para ensayar todas las sales no tóxicas y elegir así la más conveniente. Además se trata del mismo compuesto, previamente conocido, que tiene actividad como neuroprotector.

5. Dice el solicitante que aunque en la anterioridad estan protegidas todas las sales no tóxicas y metabolizables, no sugiere la sal de meglumina. Porque menciona como sal preferida la sal de sodio.

Se aclara que el hecho de no nombrar específicamente la sal meglumina como lo hace con la de sodio, hace que el documento no destruya la novedad. Pero destruye el nivel inventivo.

Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 95 27713	1 - 6	Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 - 6, folios 128 - 130.

Bogotá, D. C., Enero 19 de 2007

CONCEPTO TÉCNICO 68	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
------------------------	------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

187 188

RADICACIÓN: 0-93651

EDICTO No. 5177

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 6220 de 05-MAR-2007**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "DERIVADOS HETEROCICLICOS".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte en su calidad de apoderada de la sociedad Glaxo Wellcome SpA, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el

Exp. N° 00093651

Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **05 MAR. 2007**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:00 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **21-MAR-2007**
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 5177

Este edicto se desfija hoy **03-ABR-2007** a las 4:30 p.m.